



(19) RU (11) 2 168 511 (13) С2
(51) МПК⁷ С 07 D 471/04, 221/04, A 61 K
31/50, A 61 P 9/10//(С 07 D
471/04, 237:00, 221:00)

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

- (21), (22) Заявка: 96109470/04, 20.10.1994
(24) Дата начала действия патента: 20.10.1994
(30) Приоритет: 22.10.1993 GB 9321854.3
25.08.1994 GB 9417171.7
(43) Дата публикации заявки: 20.08.1998
(46) Дата публикации: 10.06.2001
(56) Ссылки: ЕР 516297 A1, 02.12.1992. GB 2219798
A, 20.12.1989. Машковский М.Д. Лекарственные
средства. - М.: Медицина, 1978 т.1, с.392-395.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 22.05.1996
(86) Заявка РСТ:
GB 94/02295 (20.10.1994)
(87) Публикация РСТ:
WO 95/11244 (27.04.1995)
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская, 25,
стр.3, ООО "Городисский и Партнёры",
Лебедевой Н.Г.

- (71) Заявитель:
ЗЕНЕКА ЛИМИТЕД (GB)
(72) Изобретатель: Томас Майкл БЭР (US),
Ричард Брюс СПАРКС (US), Джеймс Рой
ЭМПФИЛД (US), Тимоти Вейн ДЭВЕНПОРТ
(US), Джеффри Аллан МАККИННИ (US)
(73) Патентообладатель:
ЗЕНЕКА ЛИМИТЕД (GB)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

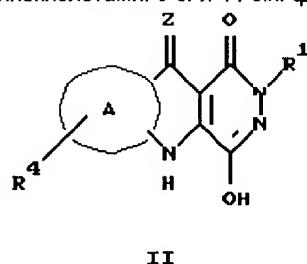
R
U
2
1
6
8
5
1
C
2

C 2
1
6
8
5
1
1

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДАЗИНОХИНОЛИНА

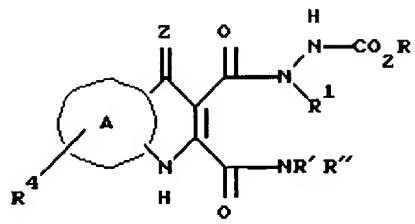
(57) Изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам применения соединений формулы (II) в лечении или профилактике некоторых заболеваний или состояний. В формуле (II) Z обозначает O; кольцо A - ортокоонденсированный фенил как незамещенный, так и замещенный у одного или нескольких кольцевых атомов углерода радикалом R⁴, где R⁴ независимо выбран из группы, включающей галоген, NO₂; R¹ -(CH₂)ⁿL, где n=0, L обозначает M; M - фенил или его бензопроизводное и является как незамещенным, так и замещенным 1 или 2 группами, выбранными из O(C₁-C₄)алкила, OH, галогена, NO₂, (C₁-C₃)перфторалкила, тетразолила, (C₁-C₄)алкила, CO₂R', CON'R'', -SO_mR', -OCF₃, m = 0-2, или M - пиридин, замещенный O-(C₁-C₄)алкилом; R' и R'' независимо выбраны из H, (C₁-C₄)алкила, и его фармацевтически приемлемые соли и

таутомеры. В изобретении описаны также соединения формул XIX и XX как промежуточные соединения для получения соединений формулы II. Заместители у соединений XIX и XX имеют указанные значения. Соединения (II) полезны при лечении и/или профилактике неврологических заболеваний, связанных с возбуждающими аминокислотами. 9 с. и 11 з.п. ф-лы, 8 табл.

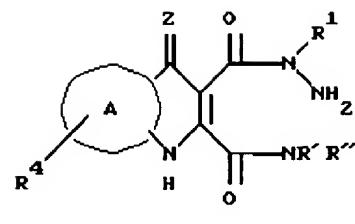


II

R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2



XIX



XX

R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2



(19) RU (11) 2 168 511 (13) C2

(51) Int. Cl.⁷ C 07 D 471/04, 221/04, A 61 K
31/50, A 61 P 9/10//(C 07 D
471/04, 237:00, 221:00)

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

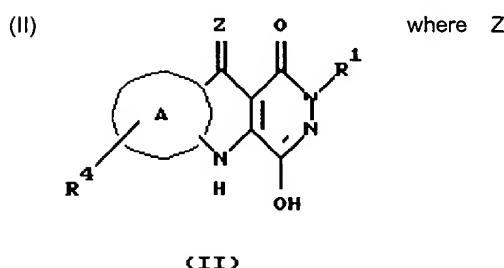
- (21), (22) Application: 96109470/04, 20.10.1994
 (24) Effective date for property rights: 20.10.1994
 (30) Priority: 22.10.1993 GB 9321854.3
 25.08.1994 GB 9417171.7
 (43) Application published: 20.08.1998
 (46) Date of publication: 10.06.2001
 (85) Commencement of national phase: 22.05.1996
 (86) PCT application:
 GB 94/02295 (20.10.1994)
 (87) PCT publication:
 WO 95/11244 (27.04.1995)
 (98) Mail address:
 129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25,
 str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery",
 Lebedevoj N.G.

- (71) Applicant:
 ZENEKA LIMITED (GB)
 (72) Inventor: Tomas Majkl BEhR (US),
 Richard Brjus SPARKS (US), Dzhejms Roj
 EhMPFIELD (US), Timoti Vejn DEhVENPORT
 (US), Dzheffri Alan MAKKINNI (US)
 (73) Proprietor:
 ZENEKA LIMITED (GB)
 (74) Representative:
 Lebedeva Natal'ja Georgievna

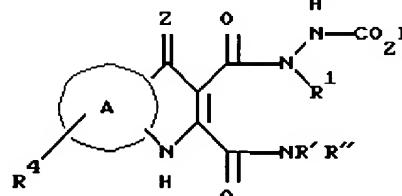
(54) DERIVATIVES OF PYRIDAZINOQUINOLINE

- (57) Abstract:
 FIELD: organic chemistry, pharmacy.
 SUBSTANCE: invention relates to compounds of the formula

independently among the group including halogen atom, NO₂; R¹ means -(CH₂)_nL where n = 0; L means M and M means phenyl or its benzo-derivative and can be both unsubstituted and substituted with 1 or 2 groups taken among O-C₁-C₄-alkyl, OH, halogen atom, NO₂, C₁-C₃-perfluoroalkyl, tetrazolyl, (C₁-C₄)-alkyl, CO₂R', CON'R'', -SO_mR', -OCF₃; m = 0-2; or M means pyridyl substituted with O-(C₁-C₄)-alkyl; R' and R'' are taken independently among H, (C₁-C₄)-alkyl. Invention relates to its pharmaceutically acceptable salt and tautomers also. Invention describes also compounds of formulas (XIX) and

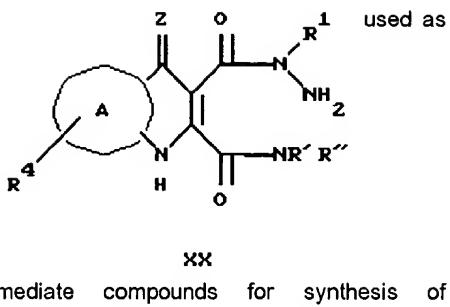


means O; ring A means unsubstituted ortho-condensed phenyl or it can be substituted at one or some ring carbon atoms with radical R⁴ where R⁴ is taken



R U ~ 1 6 8 5 1 1 C 2

(XX)



used as

intermediate compounds for synthesis of

compounds of the formula (II). Substituents in compounds XIX and XX have the above indicated values. Invention relates to pharmaceutical compositions and methods of use of compounds of the formula (II) in treatment or prophylaxis of some diseases or states. Compounds of the formula (II) are useful for treatment and/or prophylaxis of neurological diseases associated with exciting amino acids. EFFECT: valuable medicinal properties of compounds. 20 cl, 8 tbl

R U
2 1 6 8 5 1 1
C 2

R
U
2
1
6
8
5
1
1
C
2

Изобретение относится к производным пиридазиндиона. Используемый в лечении неврологических заболеваний, главным образом, у млекопитающих, таких как человек. Более конкретно, соединения используются при лечении припадков и/или других нейродегенеративных нарушений, таких как гипогликемия, корковый паралич, преходящее нарушение коркового мозгового кровообращения, перинатальная асфиксия, эпилепсия, психоз, хорея Хантингтона (Huntington), боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, оливо-пontoцеребеллярная атрофия, вызванная вирусом, нейродегенерация, такая как приобретенный синдром иммунного дефицита и связанного с ним слабоумия, гипоксия, вызванная утоплением, травмой спинного мозга или головного мозга, и хроническая болезнь, для предупреждения лекарственных алкогольных синдромов отмены, и подавления толерантности и зависимости от наркотических анальгетиков. В частности, изобретение относится к новым производным пиридазиндиона, используемым при восстановлении неврологической дегенерации, такой, которая может быть вызвана ударом, и возникающей в результате ассоциативной функциональной недостаточности. Лечение с использованием соединения по изобретению может быть лечебной или терапевтической при введении соединения после проявления ишемии для смягчения эффектов этого заболевания. Обработка может также быть профилактической или перспективной при введении соединения в предвидении возможности проявления ишемии, например, пациенту, который склонен к ишемии. Известно, что случаи ишемии могут стать пусковым механизмом очень сильного увеличения внеклеточных концентраций возбуждающих аминокислот глутамата и аспартата, которые могут, в свою очередь, вызвать длительное нейронное возбуждение, приводящее к массированному притоку кальция из внеклеточных участков к внутриклеточным участкам в невральных клетках головного мозга. Тем самым может быть создана кальциевая перегрузка, которая приводит к каскаду событий, ведущих к катаболизму клеток и в конечном счете выражающихся в смерти клеток. Предполагается, что N-метил-Dаспартат (NMDA) рецепторный комплекс играет существенную роль в потоке событий, приводящих к некрозу клеток, следующему за проявлением ишемии. Предложенные в данном изобретении соединения могут быть полезны при целом ряде нейродегенеративных нарушений, поскольку они действуют как антагонисты возбуждающих аминокислот. Они могут это делать косвенно, путем аллостерической модуляции места связывания глутамата, в частности, действуя как антагонисты стрихнин-нечувствительного глицина рецептора на NMDA рецепторном комплексе. Они могут также делать это непосредственно, путем связывания самого глутамата участка NMDA рецепторного комплекса.

Согласно изобретению предложено соединение и его фармацевтические композиции, пригодные для лечения

неврологических заболеваний, включающие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль (формула вынесена, вместе с другими формулами, обозначенными римскими цифрами, на страницы, следующие за примерами) и их тautомеры,

где Z выбран из O, S или NH (или, когда В-кольцо N- тautомеризовано или В-кольцо восстановлено, Z группа может быть выбрана из H, OH, SH или NH₂ с образованием соединения I').

Кольцо выбрано A из ортоконденсированного ароматического или гетероароматического пяти- или шестичленного кольца, выбранного из фенила, пиридила, фурила, пирролила или тиенила, либо незамещенного, либо полизамещенного по кольцевому углеродному атому радикалом R⁴, где R⁴ независимо выбран из группы, содержащей галоген, (1-4C)алкил, NO₂, CN, (C1-3)перфторалкил, OH, OCF₃, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, O(1-4C)алкил, NR'R'', SO₂NR'R'' или S(O)_mR'; гетероциклическую группу, NR'COR'', COR'', NR'CO₂R'', CO₂R', CONR'R'';

R' выбран из H или -(CH₂)_nL, где L обозначает M или W;

M обозначает фенил или его бензопроизводные и является либо незамещенным, либо замещенным 1,2,3 или 4 группами, выбранными из -O-(1-4C)алкила, -O-(2-4C)алкенила, -O-(2-4C)алкинила, -O(CO-C₆алкил)фенил, -OH, -галогена, -N₂O, -CN, -CF₃, -(1-4C)алкилCF₃, NH(CO)R', -(1-4C)алкил, -NR'R'', -CO₂R', -CONR'R'', S(O)^mR', SO₂NR'R'', (C1-C6)алкилокси-,

(C1-C6)алкилокси, гидрокси(C1-C6)алкилокси-, окси(1-6C)алкилокси, которые могут образовывать циклическое кольцо, присоединенное к фенильному кольцу в орто положении, арилокси(1-4C)алкилокси(1-4C)алкилокси(1-4C)алкила,

(C1-C6)алкилокси-(C1-C6)алкилокси(C1-C6)алкилокси-, гидрокси(C1-C6)алкилокси(C1-C6)алкилокси-, -O(C1-C6алкил)NR'R'', NR'(C1-C6)алкилNR'R'', (C1-C6алкил)NR'R'', -O-(1-4C)перфторалкил, -(1-4C)перфторалкил, -NR'(C1-C6алкилокси),

-NR'(C1-C6алкилгидрокси), -(C1-4алкил)окси(C1-4алкил), -O(C1-4алкил)COOR', -(CH)_nNR'R''COOR', где n= 1-4, -(C1-4алкил)NR'R'', -(C1-4алкил)OR', -NR'(CH₂)_nCOOR', -S(O)^m(C1-4алкил)окси(C1-4алкил),

S(O)^m(C1-4алкил)окси(C1-4алкил)окси(C1-4алкил)окси(C1-4алкил), -NR'(C1-4алкил), -NR'(C1-4алкил)окси(C1-4алкил)окси(C1-4алкил); гетероцикл, в котором гетероцикл выбран из пяти- и/или шести и/или семичленного гетероциклического кольца, содержащего 1,2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N или S, или их арил или гетероарил бензопроизводных, где N гетероцикла необязательно замещен R' и атом углерода или атом азота гетероцикла может быть замещен, R или R', или атом углерода может быть дизамещенным с образованием C5-C7 спиро-группы, или атом углерода или атом серы может быть замещен O с образованием карбонильной группы или сульфонил группу S(O)_m при условии, что гетероциклический

R
U
2
1
6
8
5
1
1
C
2

Р У 2 1 6 8 5 1 1 С 2

азот не может быть связан с азотом трициклической кольцевой системы формулы I;

гетероарил, где гетероарил выбран из незамещенных или замещенных ароматических радикалов и их бензопроизводных, включающих пиридин, тиенил, фуранил, или из групп, содержащих два гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как пиразол, имидазол, изоксазол, оксазол, тиазол или изотиазол (и их окисленные производные, выбранные из S(O)_m, где m = 0-2), пиридазин, пиримидин, пиразин, или из групп, содержащих три гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как триазол или оксадиазол или триазин, или из групп, содержащих четыре гетероатома, таких как тетразол, где N гетероарильной группы необязательно замещен R и замещенные ароматические заместители включают обычные ароматические заместители, выбранные из гидрокси, аллокси, галогена или циано, и гетероарильная группа присоединена к -(CH₂)_n через атом углерода или гетероатом гетероарильной группы;

W выбран из OH, OR', CF₃OCOR', S(O)_mR', S(O)_mNR'R'', галоген, NR'R'', при условии, что NR'R'' не равен NH₂, COR', NR'COR'', OCONR', NR'CO₂R'', (C3-6)циклоалкила, NRCONR'R'', CO₂R' или CONRR' при условии что n > 0 и:

n = 0-6;

R² выбран из H или -(CH₂)_nL, где L обозначает M или W, и

M представляет:

фенил или его бензопроизводные и является либо незамещенным, либо замещенным 1,2 или 3, выбранными из -O-(1-4C)алкила, -OH, -галогена, -NO₂, -CN, -CF₃, -NH(CO)R', -(1-4C)алкила, -NR'R', -CO 2R', -CONR'R'', -S(O)_mR', -SO₂NR'R'', (C1-C6)алкилокси(C1-C6) алкилокси-, гидрокси(C1-C6)алкилокси-, (C1-C6)алкилокси(C1-C6) алкилокси (C1-C6) алкилокси-, гидрокси (C1-C6) алкилокси (C1-C6) алкилокси, -O(C1-C6алкил)NR'R'', -NR'(C1-C6алкил)NR'R'', -(C1-C6алкил)NR'R'', -OCF₃, -NR'(C1-C6алкилокси), -NR'(C1-C6алкилокси);

гетероцикл, где гетероцикл выбран из пяти- и/или шести и/или семичленного гетероциклического кольца, содержащего 1,2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N или S, или его арильных или гетероарильных бензопроизводных, где N гетероцикла необязательно замещен радикалом R' и атом углерода или азота гетероцикла может быть замещен R или R', или атом углерода может быть дизамещен с образованием C5-C7 спиро-группы, или атом углерода или атом серы могут быть замещены O с образованием карбонильной группы или сульфонильной группы (S(O)_m);

гетероарил, где гетероарил выбран из незамещенных или замещенных ароматических радикалов и их бензопроизводных, включающих пиридин, тиенил, фуранил, или из групп, содержащих два гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как пиразол, имидазол, изоксазол, оксазол, тиазол, изотиазол или из групп,

содержащих три гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как триазол или оксадиазол, или из групп, содержащих четыре гетероатома, таких как тетразол, где N гетероарильной группы необязательно замещен радикалом R и замещенные ароматические заместители включают обычные ароматические заместители, выбранные из гидрокси, аллокси, галогена или циано, и гетероарильная группа присоединена к -(CH₂)_n посредством атома углерода или гетероатома гетероарильной группы;

W выбран из OH, OR', OCOR', S(O)_mR', галоген, S(O)_mNR'R'', NR'R'', при условии, что NR'R'' не равен NH₂, COR', NR'COR'', OCONR', NR'CO₂R'', (C3-6)циклоалкила, NRCONR'R'', CO₂R' или CONRR',

при условии что n > 0, и:

n = 0 - 4;

R выбирают из H или (1-4C)алкила;

R' и R'', независимо, выбраны из H,

(1-4C)алкила, где алкил включает алкенил(C2-C4) и алкинил(C2-C4); (3-6C)циклоалкила, фенил (O-4C)алкила, гетероцикло(O-4C)алкила или гетероарил (O-4C)алкила, где фенил или гетероцикл или гетероарил - такой, как определено выше, и любой из вышеприведенных радикалов необязательно замещен по одному или более углеродных атомов галогеном, H, (1-4C)алкилом, (3-6C)циклоалкилом, фенилом, NO₂, CN, CF₃, OH, O-(1-4C)алкилом, NR'R'', S(O)_mR' или SO₂NR'R'', где NR'R'' может, необязательно, образовывать N-алкил(C1-3)оксиалкил(C2-3) кольцо с N;

m = 0-2;

при условии, что R¹ и R² не равны оба H и в фармацевтической композиции к соединению формулы I или I' добавлен фармацевтически приемлемый растворитель или носитель. Согласно изобретению предлагается соединение и фармацевтические композиции на его основе, подходящие для лечения неврологических заболеваний, включающие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль (формула вынесена, вместе с другими формулами, обозначенными римскими цифрами, на страницы, следующие за экспериментальными примерами) и их тautомеры, где

Z выбран из O, S или NH (или, когда В-кольцо N- таутомеризовано или В-кольцо восстановлено, Z группа может быть выбрана из H, OH, SH или NH₂ с образованием соединения I').

Кольцо A выбрано из ортокоонденсированного ароматического или гетероароматического пяти- или шестичленного кольца, выбранного из фенила, пиридила, фурила, пирролила или тиенила, либо незамещенного, либо полизамещенного у кольцевого углеродного атома радикалом R⁴, где R⁴ независимо выбран из группы, содержащей галоген, (1-4C)алкил, NO₂, CN, (C1-3)перфторалкил, OH, OCF₃,

(2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, -O-(1-4C)алкил, NR'R'', SO₂NR'R'' или S(O)_mR';

R' выбирают из H или -(CH₂)_nL, где L представляет M или W;

M обозначает

фенил или его бензопроизводные и является либо незамещенным, либо

C 2 1 6 8 5 1 1 C 2

RU 2168511 C2

замещенным 1,2 или 3 группами, выбранными из -O-(1-4C)алкила, -O-(2-4C)алкенила, -O-(2-4C)алкинила, -OH, галогена, -NO₂, -CN, -CF₃, -(1-4C)алкилCF₃, -NH(CO)R', -(1-4C)алкила, -NR'R'', -CO₂R', -CONR'R'', -S(O)_mR', -SO₂NR'R'', (C1-C6) алкилокси (C1-C6) алкилокси-, арилокси (1-4C) алкилокси (1-4C) алкила, (C1-C6) алкилокси- (C1-C6) алкилокси (C1-C6) алкилокси-, гидрокси (C1-C6) алкилокси (C1-C6) алкилокси-, -O-(C1-C6)алкил)NR'R'', -NR'(C1-C6)алкил)NR'R'', -(C1-C6)алкил)NR'R'', -(1-4C)перфторалкила, -(1-4C)перфторалкила, -NR'(C1-C6)алкилокси), -NR'(C1-C6)алкилгидрокси);

гетероцикл, где гетероцикл выбран из пяти- и/или шести и/или семичленного гетероциклического кольца, содержащего 1,2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N или S, где N на гетероцикле, необязательно, замещен радикалом R' и атом углерода или атом азота на гетероцикле может быть замещен радикалом R или R', или атом углерода может быть замещен O с образованием карбонильной группы;

гетероарил, где гетероарил выбран из незамещенных или замещенных ароматических радикалов и их бензопроизводных, включающих пиридинил, тиенил, фуранил, или из групп, содержащих два гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как пиразол, имидазол, изоксазол, оксазол, тиазол, изотиазол или из групп, содержащих три гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как триазол или оксадиазол, где N гетероарильной группы, необязательно, замещен радикалом R, а замещенные ароматические заместители включают обычные ароматические заместители, выбранные из гидрокси, алкокси, галогена или циано, и гетероарильная группа присоединена к -(CH₂)_n посредством атома углерода или гетероатома гетероарильной группы;

W выбран из OH, OR', OCOR', S(O)_mR', NR'R'', при условии, что NR'R'' не равен NH₂, NR'COR'', OCONR', NR'CO₂R'', NRCONR'R'', CO₂R' или CONRR', при условии, что n > 0, и:

$$n = 0 - 4;$$

R² выбран из H или -(CH₂)_nL, где L обозначает M или W, и

M обозначает

фенил или его бензопроизводные и является либо незамещенным, либо замещенным 1,2 или 3 группами, выбранными из -O-(1-4C)алкила, -OH, -галогена, -NO₂, -CN, -CF₃, NH(CO)R', -(1-4C)алкила, -NR'R'', -CO₂R', -CONR'R'', -S(O)_mR', -SO₂NR'R'', (C1-C6)алкилокси(C1-C6)алкилокси-, гидрокси (C1-C6)алкилокси-, (C1-C6) алкилокси- (C1-C6) алкилокси-, гидрокси (C1-C6)алкилокси(C1-C6)алкилокси-, -O-(C1-C6)алкил)NR'R'', -(C1-C6)алкил)NR'R'', -OCF₃, -NR'(C1-C6)алкилокси), -NR'(C1-C6)алкилгидрокси); гетероцикл, где гетероцикл выбран из пяти- и/или шести и/или семичленного гетероциклического кольца, содержащего 1,2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N или S, где N гетероцикла, необязательно, замещен радикалом R' и атом

углерода или атом азота на гетероцикле может быть замещен радикалом R или R';

гетероарил, где гетероарил выбран из незамещенных или замещенных ароматических радикалов и их бензопроизводных, включающих пиридинил, тиенил, фуранил, или из групп, содержащих два гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как пиразол, имидазол, дитиол, оксатиол, изоксазол, оксазол, тиазол, изотиазол или из групп, содержащих три гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как триазол, оксадиазол, диоксазол или оксатиазол, где N на гетероарильной группе, необязательно, замещен R, и замещенные ароматические заместители включают обычные ароматические заместители, выбранные из гидрокси, алкокси, галогена или циано, и гетероарильная группа присоединена к -(CH₂)_n посредством углеродного атома гетероарильной группы;

W выбран из OH, OR', OCOR', S(O)_mR', NR'R'', при условии что NR'R'' не равен NH₂, NR'COR'', OCONR', NR'CO₂R'', NRCONR'R'', CO₂R' или CONRR', при условии что n > 0, и:

$$n = 1-4;$$

R выбран из H или (1-4C) алкила;

R' и R'', независимо, выбраны из H, (1-4C)алкила, где алкил включает алкенил или алкинил; фенил(O-4C)алкила, гетероцикло(O-4C)алкила или гетероарил(O-4C)алкила, где фенил или гетероцикл или гетероарил - такие, как определено выше, и необязательно замещен по одному или более углеродным атомам галогеном, H, (1-4C)алкилом, NO₂, CN, CF₃, OH, -O-(1-4C)алкилом, NR'R'', S(O)_mR' или SO₂NR'R'';

t = 0-2; и в фармацевтической композиции к соединению формулы I или I' прибавлен фармацевтически приемлемый растворитель или носитель.

Данное изобретение относится также к соединениям, которые используются в качестве промежуточных соединений при получении глицин рецепторных антагонистов, как определено выше, где W обозначает галоидные радикалы, такие как Cl, Br или I, где n > 0. Дополнительно, соединения, полученные новым способом получения пиридазинхинолинов, указанным здесь, с R¹, выбранным из арила или гетероарила, как определено выше, являются ключевыми промежуточными продуктами для получения указанных соединений. Эти ключевые промежуточные соединения представляют N-2-арил (или гетероарил) гидразиды 3-карбоалкокси-4-гидрокси-хинолин-2-карбоциклической кислоты, которые используются для получения вышеуказанных арильных или гетероарильных радикалов, где арил или гетероарил - такой, как определено выше.

Другие промежуточные ключевые продукты включают промежуточные производные 3-карбоновой кислоты-4-гидроксихинолин-2-пирролидинамида, которые используются для взаимодействия с ВОС-замещенными арил, гетероарил или замещенными алкил гидразинами с получением после связывания с помощью дициклогексилдиимида или диизоопропилдиимида в полярном растворителе, таком как ТГФ, метанол, диэтиловый эфир, диоксан, CH₂Cl₂, CH₃CN

-

C 2 1 6 8 5 1 1

R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2

или ДМФ и кислота (например, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), другого ключевого промежуточного продукта - 2-пирролидинокарбамид-3-карбоновой кислоты-N-1 арил-, гетероарил-, замещенного алкил-, арилалкил- или гетероарилалкилгидразида, который после снятия защиты или удаления ВОС или другой объемной N-защитной группы, приводит селективно к N-2-защищенному PQD. Пирролидин может быть замещен эквивалентным количеством амина, который приводит к амиду с ограниченной стерической доступностью и который действует как подходящая уходящая группа.

В ЕРО номер 0516297 A1 описаны некоторые пиридазиндоны. Кроме того, соединения (1) тиено [2',3':5,6]пиридо[2,3-d]пиридазин-5,8,9 (4Н,6Н,7Н)-трион и (2) тиено [3',2':5,6]-пиридо [2,3-d]пиридазин-4,5,8(6Н,7Н,9Н)-трион известны, например из J. Heterocyclic Chem., 28, 205, (1991).

Другие производные пиридазиндона известны, например, из Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie; Goodard et al., Bull.Soc.Chim.Fr., 1588, (1972); и Reid et al., Chem.Bet., 85, 204, (1952). С другой стороны, соединения по настоящему изобретению относятся к новым 2- или 3-замещенным пиридазиндонам или их таутомерам, как показано формулой I или I'.

Отдельные группы этой широко определенной группы соединений включают соединения, имеющие конкретные формулы II или III, где, в случае формулы II:

Z выбран из O, S или NH;

Кольцо А выбрано из ортозамещенного ароматического или гетероароматического пяти- или шестичленного кольца, выбранного из фенила, пиридила, пирролила или тиенила, либо незамещенного, либо замещенного по одному или более углеродным атомам кольца группой R^4 , где R^4 , независимо, выбран из группы, содержащей водород, галоген, (1-4C)алкил, NO_2 , CN, (C1-3)перфторалкил, OH, OCF_3 , (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, O(1-4C)алкил, NR'R'', $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ или $\text{S}(\text{O})_m\text{R}'$;

R^1 обозначает $-(\text{CH}_2)_n\text{L}$, где L выбран из:

OH, -O(C1-C4алкил), -O(C1-C4алкил)арила, (C1-C4алкил)COOR', OCOR', $\text{S}(\text{O})_m\text{R}'$, NR'R'', при условии что NR'R'' не равен NH_2 , NR'COR'', OCONR', NR'CO₂R'', NRCONR'R'', CO₂R' или CONR'', при условии что $n > 0$;

арила или его бензопроизводных, либо незамещенных, либо моно-, ди- или тризамещенных ароматическими заместителями, включающим -галоген, -(C1-C6)алкил, -(C2-C6)алкенил или алкинил, -окси(CO-бензил) фенил, -OH, (C1-C6)аллокси, OCF_3 , CF_3 , NO_2 , ON, NH₂, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}'$, NH(C1-4алкил), гетероарил или N(C1-C4алкил)₂;

гетероцикла, где гетероцикл выбран из пяти- и/или шести и/или семичленного гетероцикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N или S, где N гетероцикла, необязательно, замещен радикалом R' и атом углерода или атом азота на гетероцикле может быть замещен R или R' или атом углерода может быть дизамещен с образованием C5-C7 спиро-группы, или атом углерода или атом серы может быть замещен O с образованием карбонильной группы или

сульфонильной группы ($\text{S}(\text{O})_m$); где гетероциклические группы могут быть выбраны из, например, 2-пирролидиона, пиперазина, оксазолидона, 2,5-оксазолидиниона, 2,4-имидаэтилдиониона или сукининимид; его арил или бензо, или гетероарилбензо производных (3,4-пиридиникарбоксимид, -1-фталимида, ангидрид N- карбоксиантраниловой кислоты (isatoic anhydride), ортобензойный сульфимид), либо незамещенных, либо моно-, ди- или тризамещенных алкильными или ароматическими заместителями, включающими -галоген, -C1-C6алкил, -OH, C1-C6аллокси, фенил, OCF_3 , CF_3 , NO_2 , CN, NH₂, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}'$, NH(C1-4алкил) или N(C1-C4алкил)₂; гетероарила, где гетероарил выбран из незамещенных или замещенных ароматических радикалов и их бензопроизводных, включающих пиридил, тиенил, фуранил, или из групп, содержащих два гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как пиразол, имидазол, изоксазол, оксазол, тиазол, изотиазол или из групп, содержащих три гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как триазол или оксадиазол, или из групп, содержащих 4 гетероатома, таких как тетразол, где N гетероарильной группе необязательно замещен R, и замещенные ароматические заместители включают обычные ароматические заместители, выбранные из гидрокси, аллокси, галогена или циано, и гетероарильная группа присоединена к $-(\text{CH}_2)_n$ через атом углерода или гетероатом гетероарильной группы;

35 n = 0-3; и их фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям соединения формулы II, указанного выше, с фармацевтически приемлемой добавкой. Кроме того, изобретение относится к важным промежуточным продуктам, которые используются в синтезах соединения формулы II, где L в приведенной выше формуле выбран из галогена (Br, Cl, F или I) и n > 0. Этот промежуточный продукт используется при получении некоторых глицин рецепторных антагонистов формулы II. В случае соединения формулы III,

Z выбран из:
O, S или NH;
50 кольцо А выбрано из ортоКонденсированного ароматического или гетероароматического пяти- или шестичленного кольца, выбранного из фенила, пиридила, пирролила или тиенила, либо незамещенного, либо полизамещенного по углероду кольца группой R^4 , где R^4 , независимо, выбран из группы, содержащей водород, галоген, (1-4C)алкил, NO_2 , CN, (C1-3)перфторалкил, OH, OCF_3 , (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, O(1-4C)алкил, NR'R'', $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ или $\text{S}(\text{O})_m\text{R}'$;

55 R^2 обозначает $-(\text{CH}_2)_n\text{L}$, где
L выбран из:
-OH, -O(C1-C4алкил),
-O(C1-C4алкил)арила, (C1-C4алкил)COOR'; их арил или бензопроизводных, либо незамещенных, либо моно-, ди- или

R U 2 1 6 8 5 1 C 2

тризамещенных ароматическими заместителями, включающими галоген, -C1-Сбакил, S(O)_mR', -OH, С1-Сбакокси; CF₃, OCF₃, NO₂, CN, NH₂, NH(C1-C4алкил) или N(C1-C4алкил)₂, при условии что n > 0;

гетероцикла, где гетероцикл выбран из пяти- и/или шести и/или семичленного гетероциклического кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N или S, где N гетероцикла, необязательно, замещен R' и атом углерода или атом азота гетероцикла может быть замещен R или R';

гетероарила, где гетероарил выбран из незамещенных или замещенных ароматических радикалов и их бензопроизводных, включающих пиридин, тиенил, фуранил, или из групп, содержащих два гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как пиразол, имидазол, изоксазол, оксазол, тиазол, изотиазол или из групп, содержащих три гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как триазол или оксдизол, или из групп, содержащих четыре гетероатома, таких как тетразол, где N гетероарильной группы необязательно замещен R, и замещенные ароматические заместители включают обычные ароматические заместители, выбранные из гидрокси, аллокси, галогена или циано, и гетероарильная группа присоединена к -(CH₂)_n через атом углерода гетероарильной группы;

n = 0-3;

и их фармацевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям соединения формулы III, указанного выше, с фармацевтически приемлемой добавкой. Кроме того, изобретение относится к важным промежуточным продуктам, которые используются в синтезах соединения формулы III, где L в приведенной выше формуле выбран из галогена (Br, Cl, F или I). Этот промежуточный продукт используется при получении некоторых глицин рецепторных антагонистов формулы III.

Более конкретно подгруппы включают соединения, имеющие конкретные формулы II или III, где Z выбран из кислорода;

кольцо A выбрано из фенила или замещенного фенила, где фенильный цикл моно-, ди- или тризамещен галогеном, нитро или простым C1-C4алкилом, включающим метил, этил или пропил;

R¹, в случае формулы II, выбран из -(CH₂)ⁿL, где L выбирают из:

-OH, -O(C1-C4алкил), -O(C1-C4алкил)арила, (C1-C4алкил)CO₂R', OCOR', S(O)_mR', NR'R'', при условии, что NR'R'' не равен NH₂, NR'COR'', OCONR', NR'CO₂R'', NRCONR'R'', CO₂R' или CONRR', при - O условии что n > 0;

их арил или бензопроизводных, либо незамещенных, либо моно-, ди- или тризамещенных ароматическими заместителями, включающими - галоген, -C1-Сбакил, -OH, С1-Сбакокси, -окси(C1-C4)алкилфенил, - C2-4алкенил, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, NH₂,

-C(O)NR'R'', гетероарил, S(O)_mR', NH(C1-C4алкил) или N(C1-C4алкил)₂;

сукцинимида; оксазолидона; пиперазина;

или их замещенных производных, где заместители выбраны из (C1-C4алкила), фенила включая замещенный фенил, где фенильные заместители являются обычными ароматическими заместителями, 2-пирролидиона и его замещенных производных (например, (C1-6)алкил, гидрокси); 2,5- оксазолидиндона или его замещенных производных (например, алкил, диалкил, фенил, дифенил, спиро(C4-6)алкил), 2,4-тиазолидиндона, 2,4-имидаэозидиндона или их замещенных производных (например, алкил, диалкил, фенил, дифенил), или их бензо или их гетероарил бензопроизводных, выбранных из фталимида, ортобензойного сульфимида, ангидрида N-карбоксиантраниловой кислоты или 3,4-пиридиндикарбоксимида;

гетероарила, где группы выбраны из тиофена, пиррола, фурана, пиразола, имидазола, триазола, тетразола или пиридина; n = 0-3;

и их фармацевтически приемлемых солей, включая их холиновые соли. R², в случае формулы III и с Z и кольцом A, указанными выше, выбран из -(CH₂)_nL, где

L выбран из:

-OH, (n>0), (C1-C4алкил)карбокси, их арил или бензопроизводные, либо незамещенные, либо моно-, ди- или тризамещенные обычными ароматическими заместителями, включающими -галоген, -C1-Сбакил, OCF₃, CF₃, гидрокси, С1-Сбакокси; NO₂, CN, NH₂, NH(C1- 4алкил), S(O)_mR' или N(C1-C4алкил)₂;

Более конкретно, в случае формулы III, R² выбран из -(CH₂)_n, где n равно 0 и L выбран из 4-S(O)_mR'фенила, где m равен 0-2, 2-метилфенила, 2-метил-4- хлорфенила, 3-нитрофенила, 3-хлор-4-метилфенила, 4-трифторметилфенила, 3,4-диметоксифенила или 2,4-дихлорфенила.

Предпочтительно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы II или их фармацевтически приемлемым солям, где

кольцо A выбрано из ортоконденсированного фенила, 7-хлорфенила, 7,9-дихлорфенила,

7-хлор-9-метилфенила, 7-метил-9-хлорфенила, 7, 9-диметилфенила, 7-хлор-8-нитрофенила, 7-хлор-9-этилфенила, где цифровые обозначения относятся к положению на конечной пиридазинхинолиновой кольцевой системе;

Z выбран из кислорода;

R¹ выбран из -(CH₂)_nL, где

L выбран из: -OH, -O(C1-C4алкил), -O(C1-C4алкил)арила, (C1- C4алкил)CO₂R', OCOR', S(O)_mR', NR'R'', при условии, что NR'R'' не равно NH₂, NR'COR'', OCONR', NR'CO₂R'', NRCONR'R'', CO₂R' или CONRR', при условии что n > 0;

арила или его бензопроизводных, либо незамещенных, либо моно-, ди- или тризамещенных ароматическими заместителями, включающими -галоген, -C1-Сбакил, -OH, С1-Сбакокси, OCF₃, NO₂, CN, CF₃, NH₂, S(O)_mR', NH(C1-C4алкил) или N(C1-C4алкил)₂;

сукцинимида, пиперазина или его замещенных производных, где заместители выбраны из (C1-4алкила), фенила, включая замещенный фенил, где фенильные

C 2

1 6 8 5 1 1

R U

C 2

5 заместители это обычные ароматические заместители: 2,5-оксазолидиниона или его замещенных производных, выбранных из С1-Сбалкила, фенила или замещенного фенила, С3-С6спироалкила; пирролидона и его замещенных производных, выбранных из С1-Сбалкила, гидрокси, фенила; 2,4-имидазолидиниона или его замещенных производных, выбранных из С1- Сбалкила, фенила или замещенного фенила; 2,4-тиазолидиниона или его замещенных производных, выбранных из С1-Сбалкила или фенила; или бензо или гетероарил бензо гетероциклических производных, выбранных из -1-фталимида, ортобензойного сульфимида, ангидрида N-карбоксиантраниловой кислоты или 3,4-дикарбоксимида;

10 гетероарила, выбранного из тиофена, имидазола, триазола, тетразола, фурана или пиридина; и n = 0-2. Преимущественно, для соединений формулы II, n = 0, и L выбран из: фенила, 4- метоксифенила, 4-гидроксифенила, 4-хлорфенила, 4-метилфенила, 4-изопропилфенила, нафтила, 4-фторфенила, 4-бромфенила, 2- метоксифенила, 2-гидроксифенила, 3-метоксифенила, 3- гидроксифенила, 4-трифторметоксифенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 5- метокси-3-пиридила, 4-S(O)_mR'фенила, где m = 0-2, и R' обозначает метил; 3-хлорфенила, 3-хлор-4-гидроксифенила, 2-метил-4-хлорфенила, 3-метилфенила, 2-метилфенила, 3-фторфенила, 2,4-дифторфенила, 3,5-трифторметилфенила, 3-нитрофенила, 2- фторфенила, 2,4-диметилфенила, 3-хлор-4-метилфенила, 4- трифторметилфенила, 4-иодфенила, 3,4-диметилфенила, 3,4- диметоксифенила, 2-метил-4-метоксифенила, 2-метокси-4-бромфенила, 2-метил-4-гидроксифенила, 4- этилфенила, 2,3-диметилфенила, 3,4- дигидроксифенила, 2,4-диметоксифенила, 2,4-дихлорфенила, 4- нитрофенил-2,5-диметоксифенила, 2,5-диметилфенила, 4- оксибензилфенила, 2,5-дигидроксифенила, 4-винилфенила, 2,5- дифторфенила, 2-метил-4-фторфенила, 3,5-диметоксифенила, 4- карбоксифенила, 4-формамидофенила, 4-(N,N-диэтилформамидо) фенила, 4-цианофенила или 4-тетразолфенила. Преимущественно, настоящее изобретение относится также к соединениям формулы II, где n = 1, и L выбран из какого-либо из указанных выше значений для n, равном нулю, и более конкретно, к соединениям, выбранным из 1-фторфенила, 4-цианофенила, 4-трифторметилфенила, 4-метилфенила, пентафторфенила или 3,5-дигидротиофенила, или к соединениям формулы II, где n = 3, и L выбран из какой-либо группы, указанной для n = 0 или 1, а более конкретно, к соединениям, выбранным из фенила или фенила, замещенного обычным ароматическим заместителем.

15 Из описанных - здесь замещенных алкил(C1-6)арилов, содержащих фенильные заместители, увеличивающие липофильность с повышением активности красных ядер, являются особенно полезными. Например, повышенную активность имеют фторированные, алкилфторированные, алкил(C1-4) или моногалогенированные

20 бензильные производные. (С1-С6)алкильные группы, замещенные концевой CF₃ группой особенно полезны ввиду их неожиданной способности к растворимости, а также полезны в связи с их липофильностью.

25 Пиридинилбром соль, присоединенная к N-2-этильному радикалу в PQD кольце, и где азот пиридила непосредственно присоединен к концевому углероду этила, не обладает свойствами глицинового антагониста. Пиридинильные кольца, присоединенные посредством атома углерода пиридинильного кольца к (CH₂)_n группе соединения формулы II, обладают значительной глицин рецепторной антагонистической активностью.

30 Настоящее изобретение предпочтительно также относится к соединениям формулы II, где n = 2, и гетероциклическая часть, как описано здесь, присоединена к 2-этиловому углероду и выбрана из 1-фталимида, 4- фенилпiperазина, сукцинида, 3,3-диметил-2,5-оксазолидиниона, 1- метилпирролидина, 3-метил-3-фенил-2,5-оксазолидиниона, 3-N-метил- 2,5-имидазолидиниона, 4,4-диметил-2,5-имидазолидиниона, 4,4- дифенил-2,5-имидазолидиниона, 2,4-тиазолидиниона, 3,4- пиридиндикарбоксимида, сульфимида ортобензойной кислоты (сахарин), 4-цикло-гексилспиро-2,5-оксазолидиниона, ангидрида N- карбокси-антраниловой кислоты, бензо[e][1.3] окказин-2,4-диона, 4- фенил-2,5-оксазолидиниона или 3-гидрокси-3-метил-2-пирролидинона.

35 Предпочтительные соединения, для которых n равно единице и L обозначает гетероцикл, включают группы, выбранные из тетрагидрофурана, пиперидина, N-метилпиперидина, тетрагидро- фурана, 1,3-диоксана, бензо-1,4-диоксана или сульфимида ортобензойной кислоты. Настоящее изобретение также, предпочтительно, относится к соединениям формулы II, где R¹ равно (CH₂)_nL и где n = 1, и L обозначает гетероарил, выбранный из тиофена, или пиридила, или фурана, или их замещенных производных, где заместители выбраны из обычных ароматических заместителей (например, гидрокси, галоген, С1-Сбалкил, фенил или гетероарил), или из групп, выбранных из имидазола, тиазола, тиадиазола, пиридопиридина, пиrimидина, пиразина, пиридазина, бензотиофена, фурана, бензофурана, индола или триазола, или из замещенных производных. Предпочтительные группы, когда n = 2 и где гетероарильная группа присоединена к 2-этиловому углероду, включают члены, выбранные из имидазола, триазола, тетразола или пиридинина.

40 Настоящее изобретение относится также, преимущественно, к соединению формулы II, где n = 2, и L равно W, где W выбран из группы, содержащей: гидрокси, ацетокси, бензоиламида, 2-гидрокси-2-метилпропамида, 4-метоксианилин, 1- формамидоцикло-гексанол, 2-гидроксibenзамидо, дифенилгидроксиацетамида, -S-CH₃, -S(O) 2-CH₃, -S-4-метоксифенил, S-цикlopентил, -S(O)₂-этил, -S-этил, -S-бутил, -S(O)₂-бутил или - S-пропил. Кроме того, эти группы могут быть выбраны из Oph, галогена, -CH₂-COOR' или -CH₂CONR'R'',

45

50

55

60

бензильные производные. (С1-С6)алкильные группы, замещенные концевой CF₃ группой особенно полезны ввиду их неожиданной способности к растворимости, а также полезны в связи с их липофильностью.

Пиридинилбром соль, присоединенная к N-2-этильному радикалу в PQD кольце, и где азот пиридила непосредственно присоединен к концевому углероду этила, не обладает свойствами глицинового антагониста. Пиридинильные кольца, присоединенные посредством атома углерода пиридинильного кольца к (CH₂)_n группе соединения формулы II, обладают значительной глицин рецепторной антагонистической активностью.

Настоящее изобретение предпочтительно также относится к соединениям формулы II, где n = 2, и гетероциклическая часть, как описано здесь, присоединена к 2-этиловому углероду и выбрана из 1-фталимида, 4- фенилпiperазина, сукцинида, 3,3-диметил-2,5-оксазолидиниона, 1- метилпирролидина, 3-метил-3-фенил-2,5-оксазолидиниона, 3-N-метил- 2,5-имидазолидиниона, 4,4-диметил-2,5-имидазолидиниона, 4,4- дифенил-2,5-имидазолидиниона, 2,4-тиазолидиниона, 3,4- пиридиндикарбоксимида, сульфимида ортобензойной кислоты (сахарин), 4-цикло-гексилспиро-2,5-оксазолидиниона, ангидрида N- карбокси-антраниловой кислоты, бензо[e][1.3] окказин-2,4-диона, 4- фенил-2,5-оксазолидиниона или 3-гидрокси-3-метил-2-пирролидинона.

Предпочтительные соединения, для которых n равно единице и L обозначает гетероцикл, включают группы, выбранные из тетрагидрофурана, пиперидина, N-метилпиперидина, тетрагидро- фурана, 1,3-диоксана, бензо-1,4-диоксана или сульфимида ортобензойной кислоты. Настоящее изобретение также, предпочтительно, относится к соединениям формулы II, где R¹ равно (CH₂)_nL и где n = 1, и L обозначает гетероарил, выбранный из тиофена, или пиридила, или фурана, или их замещенных производных, где заместители выбраны из обычных ароматических заместителей (например, гидрокси, галоген, С1-Сбалкил, фенил или гетероарил), или из групп, выбранных из имидазола, тиазола, тиадиазола, пиридопиридина, пиrimидина, пиразина, пиридазина, бензотиофена, фурана, бензофурана, индола или триазола, или из замещенных производных. Предпочтительные группы, когда n = 2 и где гетероарильная группа присоединена к 2-этиловому углероду, включают члены, выбранные из имидазола, триазола, тетразола или пиридинина.

Настоящее изобретение относится также, преимущественно, к соединению формулы II, где n = 2, и L равно W, где W выбран из группы, содержащей: гидрокси, ацетокси, бензоиламида, 2-гидрокси-2-метилпропамида, 4-метоксианилин, 1- формамидоцикло-гексанол, 2-гидроксibenзамидо, дифенилгидроксиацетамида, -S-CH₃, -S(O) 2-CH₃, -S-4-метоксифенил, S-цикlopентил, -S(O)₂-этил, -S-этил, -S-бутил, -S(O)₂-бутил или - S-пропил. Кроме того, эти группы могут быть выбраны из Oph, галогена, -CH₂-COOR' или -CH₂CONR'R'',

R U 2 1 6 8 5 1 C 2

OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₂CH₃, -O-2-метоксифенила, -S(O)₂Ph, -S(O)₂NR'R", -CF(CF₃)₂, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -OC₂H₅OC₂H₅, -CH₂NR'R" или -CH₂CH₂COCH₃. Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим предпочтительное соединение формулы II, указанное выше, и фармацевтически приемлемый носитель.

Необходимо учесть, что описанные здесь формулы могут быть представлены в виде различных таутомерных и связанных с расположением изомерных форм, как обсуждается далее. Настоящее изобретение включает, если не указано особо, такие альтернативные формы, а также включает их соли, особенно фармацевтически приемлемые соли присоединения.

Многие из описанных здесь соединений могут существовать и быть представлены в виде различных точных таутомерных форм (например, соединения соответствующие соединению формулы I). Указывается, что таутомерные формы этих соединений могут также существовать, когда Z обозначает гидрокси, тиогидрокси, амино или алкиламино, как показано в формуле I'.

Специалисту в данной области будет должно быть понятно, что некоторые соединения формулы I содержат асимметрически замещенный атом углерода, и, следовательно, могут существовать и быть выделены в оптически-активных и рацемических формах. Кроме того, будет ясно, что некоторые соединения формулы I, например, соединения, содержащие двойную связь, могут существовать и быть выделены в виде разделенных стереоизомерных форм ('E' и 'Z') относительно этой группы. Некоторые соединения могут проявлять полиморфизм. Необходимо учесть, что настоящее изобретение включает любую рацемическую, оптически активную полиморфную и стереоизомерную форму, или их смеси, обладающую свойствами, используемыми при лечении нейродегенеративных заболеваний, при этом хорошо известно в данной области, как получить оптически-активные формы (например, путем разделения рацемической формы или путем синтеза из оптически-активных исходных материалов) и индивидуальные 'E' и 'Z' стереоизомеры (например, хроматографическим разделением из смеси), и как определить нейрозащитные свойства путем описанных здесь ниже стандартных испытаний.

Далее, изобретение относится к способу лечения неврологических заболеваний, включающему введение мlekопитающему, при необходимости такого лечения, эффективного количества соединения согласно изобретению, как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, как определено выше. Изобретение также включает способ антагонизации NMDA рецептора у мlekопитающих, включающий введение фармацевтически эффективного количества соединения или его соли, как заявлено в формуле изобретения, или фармацевтической композиции, как изложено здесь, нуждающемуся в лечении пациенту. Предпочтительной областью терапевтического применения является

профилактика и/или лечение припадка. Фармацевтически эффективное количество соединения, как заявлено в формуле изобретения и раскрыто в настоящем изобретении, может вводиться сразу после ишемического приступа для предотвращения разрушения и/или отмирания клеток. Настоящее изобретение относится также к способу профилактики и/или лечения нарушения, вызванного возбуждающими аминокислотами, такими как L-глутамат. Изобретение также относится к способу предупреждения избыточного притока ионов кальция в центральных нейронах. Изобретение относится к способу предупреждения ишемического нейронального повреждения после транзиторной глобальной ишемии и к способу уменьшения размера инфаркта после локального ишемического инсульта путем обработки пациента, при необходимости его лечения, фармацевтически эффективным количеством соединения формулы I или I', где Z, кольцо A и R¹ и R² - такие, как здесь указано. Кроме того, что они используются при лечении больных с внезапным острым приступом, соединения и композиции изобретения могут быть чрезвычайно успешными при профилактике нейрологической заболеваемости в процессе восстановления сердечной деятельности или назначаться в качестве церебральных профилактических средств в процессе хирургического вмешательства с высокой степенью риска.

В данном описании термины "алкил" и "алкокси" включают как разветвленные, так и линейные радикалы, но следует учесть, что ссылки на индивидуальные радикалы, такие как "пропил" или "пропокси" включают только линейные ("нормальные") радикалы, изомеры с разветвленной цепью, такие как "изопропил" или "изопрокси" указываются особо.

Термин "галоген" включает фтор, хлор, бром и иод, если не оговорено иного.

Термин "гетероарил" включает гетероароматические группы или их бензопроизводные, которые конкретно или обобщенно описаны или раскрыты в данном описании.

Конкретные значения (1-4C)алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Конкретные значения (2-4C)алкила, содержащие двойную или тройную связь, включают винил, 2-пропенил (т.е. аллил), 2-пропинил, (т.е. пропаргил), 2-бутенил и 3-бутенил.

Конкретные значения (1-4C) алкокси включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси и трет-бутокси.

Конкретные значения (1-6C)алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил.

Конкретные значения (2-6C)алкила, содержащего двойную или тройную связь, включают винил, 2-пропенил (т. е. аллил), 2-пропинил, (т.е. пропаргил), бут-2-енил, 2-пентенил, 3-пентил, 4- пентенил, 4-пентинил, 5-гексенил, 5-гексинил.

Конкретные значения фенила, замещенного 0-4 заместителями, могут включать, но не ограничиваются для фенила;

C 2 1 6 8 5 1 C 1 6 8 5 1 R U

R 0 2 1 6 8 5 1 1 C N

2-, 3- и 4-галогенфенил; 2-, 3- и 4-аминофенил; 2-, 3- и 4-гидроксифенил; 2-, 3- и 4-цианофенил; 2-, 3- и 4-нитрофенил; 2-, 3- и 4-метилфенил; 2-, 3- и 4-этилфенил; 2-, 3- и 4-пропилфенил; 2,3 или 4-изопропилфенил; 2-, 3- и 4- метоксифенил; 2-, 3- и 4-этоксифенил; 2-, 3- и 4-проксифенил и 3,5-дигалогенфенил, 3-галоген-4-гидроксифенил и 3,5-дигалоген-4-гидроксифенил и фенил, замещенный по 1, 2 или 3 углеродным атомам радикалом метоксизотокси, метоксизтилоксизтилокси, N, N-диметилэтокси и N,N-диметилэтиламины; 3,4-диметокси; 3,4-дигидрокси; 3,5-дигидрокси; 3,5-диметокси; 3,5-дигидрокси или 2,3,4-SMe или SH и, кроме того, включает группы, выбранные из 4- (SO_2CH_3) фенила, 2-метил-4-хлорфенила, 2,4-дигалогенфенила, 4-(тетразол) фенила, 3,5-трифторметилфенила, 2,4-диметилфенила, 3-галоген-4-метилфенила, 4-трифторметилфенила, 3,4-диметилфенила, 2-метил-4-метокси-фенила, 2-метокси-4-галогенфенила, 2-метил-4-гидроксифенила, 2,3-диметилфенила, 2,4-диметоксифенила, 2,5-диметоксифенила, 2,5-диметилфенила, 4-(бензилокси) фенила, 4-(этокси) фенила, 2,5-дигидроксифенила, 4-винилфенила, 2,5-дигалогенфенила, 2-метил-4-фторфенила или 2,3 или 4 (CON'R'R") фенила.

Конкретные значения фенил (1-4С)алкила, замещенного 0-4 заместителями, могут включать бензил, фенилэтил, фенилпропил, фенилбутил; 2-, 3-, 4- и 5-галогенбензил; 2-, 3- и 4- CF_3 - бензил, 2-, 3- и 4-аминобензил; 2-, 3-, 4-цианобензил, 2-, 3- и 4- нитробензил, 2-, 3- и 4-метилбензил; 2-, 3- и 4-этилбензил, 2-, 3- и 4-пропилбензил; 2-, 3- и 4-гидроксибензил; 2-, 3- и 4- метоксибензил; 2-, 3- и 4-этоксибензил; 2-, 3- и 4-пропокси- бензил, и 3,5-дигалогенбензил, 3-галоген-4-гидроксибензил, 3,5- дис CF_3 бензил и 3,5-дигалоген-4-гидроксибензил или 2,3,4,5,6- пентагалогенбензил; и фенил (1-4С)алкил, замещенный радикалом метоксиэтилокси, метоксиэтилипоксиэтилокси, N, N-диметилэтилокси и N, N-диметилэтиламинил; 3,4-диметокси; 3,4-дигидрокси; 3,5- диметокси; 3,5-дигидрокси или 2,3,4-SMe или 2,3,4-SH. Конкретные значения от 4- до 7-членных колец, содержащих азот, могут включать пиперидино, пирролидинил и азетидинил.

Конкретные значения гетероциклических радикалов с 2 гетероатомами включают пиперазинил, морфолинил, оксазолинил или тиазинил. Конкретные значения гетероциклов или их замещенных производных включают 2-пирролидинон, сукцинимид, оксазолидон, 2,5-оксазолидинон, 2,4-тиазолидинон, 2,4-имидацолидинон и различные бензопроизводные, включающие фталимидо, ангидрид изатовой кислоты, бензо[е][1,3]оксазин-2,4-дион, 3,4-пиридин-дикарбоксимид или сульфимид ортобензойной кислоты.

Более частные значения галогена включают хлор и бром.

Более частные значения
(1-3С)перфторалкила включают трифторметил

и пентафторэтил.

Более частные значения от 4- до 7-членных колец, содержащих азот, включают пиперидино, пиперазинил и пирролидинил.

Более частные значения (1-3С)алкила, замещенного трифторметильной группой, включают трифторметил и 2-трифторометилэтил.

Более частные значения гетероарила включают тетразол, фуран, тиофен, диазол, имидазол, триазол, пиридин, пиримидин, пиридазин или пиразин.

Более частные значения $m = 0, -2$.

Более частные значения $n = 0-2$.

Более частные значения фенила, замещенного 0-3 заместителями, могут включать фенил; 2- и 4-галогенфенил; 2- и 4-аминофенил; 2-, 3- и 4-гидроксифенил; 2-, 3- и 4-метокси-фенил; 2,4-дигалогенфенил; 3,5-дигалогенфенил;

2,6-дигалоген-4-гидроксифенил, 2 -галоген- 4 -метилфенил; 2-метокси-4-метилфенил;

2-метил-4-метоксифенил;
3-гидрокси-4-метилфенил;
2-гидрокси-4-метилфенил;
2-метил-4-метоксифенил; 2,4-диметилфенил

2-метил-4-метоксифенил, 2,4-диметилфенил,
3,4-диметоксифенил;
2-метил-4-метоксифенил.

3,4-дигидроксифенил или 2,4-диметилфенил; и включают значения радикалов, особо подтвержденные в примерах.

Более частные значения фенил

(1-4С)алкила, замещенного 0-3 заместителями, могут включать бензил, фенилэтил, 2- и 4-гало-генбензил; 2- и 4-цианобензил, 2- и 4- нитробензил, 2- и 4-метоксibenзил; 2,4-дигалогенбензил, 3,5-дигалогенбензил и 2,6-дигалоген-4-гидроксибензил.

Соответствующие фенетиловые изомеры также могут быть включены.

Предпочтительные значения R¹ включают гидроксиэтил, ацетоксиэтил, фталимидоэтил, бромэтил (или промефитильный продукт, при-

бромэтил (как промежуточный продукт при получении глицин рецепторных антагонистов), фенил, $\text{SO}_2\text{Мефенил}$, метоксифенил, гидроксифенил, бензил, (фенилпиперазино) этил, фенетилен, хлорфенил, метилфенил или (С1-С4алкил) фенил.

Более частные значения R¹ включают 2-гидрокси-этил, 2-ацетоксиэтил, 2-фтораминоэтил, фенил, 4-метокси-фенил.

2-фталимидоэтил, фенил, 4-метокси- фенил,
4-гидроксифенил, бензил,
2-(4-фенилпiperазино) этил, 2- фенетилен,

— (1-фенилэтанол), этил, — фенол, 4-хлорфенил, 4-метилфенил или 4-изопропилфенил.

Конечно, предпочтительные значения для Z , кольца A , R^1 и R^2 и других, указанных в формулах I, I', II, III и т.д. включают значения или группы, которые, в частности, представлены в примерах и/или на схемах.

Наиболее предпочтительные значения Z включают О или OH.

Предпочтительные значения R^4 включают водород, фтор, хлор, бром, иод, амино, метил, этил, пропил, аллил, пропиогид.

метил, этил, прогиля, аллил, пропиляртил, трифторметил, пентафторэтил, трифторметилэтил, нитро, метокси, этокси, пропокси и циано.

Более предпочтительные значения R⁴ включают водород, фтор, хлор, бром, иод, метил, этил, трифторметил, нитро, метокси, амино и циано.

Предпочтительные соединения, имеющие

R U C 1 6 8 5 1 1 C 2

Я С 2
2 1 6 8 5 1 1 C 2

формулу I (или II) включают:

- (a)
7-Хлор-1-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-4,10-дион;
- (b)
2-(2-Ацетоксиэтил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (c) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-фталимидаэтил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (d) (7-Хлор-4-гидрокси-2-фенил-1,2,5,10-тетрагидропиридазино [4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (e) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (f) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (g) 4-Гидрокси-8-нитро-2-(фенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b] хинолин-1,10-дион;
- (h) 2-Бензил-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино [4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (i) 7-Хлор-4-гидрокси-2-[2-(4-фенилпiperазино)этил]-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (j) (7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-фенетил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (k) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-хлорфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино [4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (e) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (m) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-изопропилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (n) 7,9-Дихлор-1-гидрокси-2-фенил-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b] хинолин-1,10-дион;
- (o) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(1-нафтиламино)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (p) 7-Хлор-2-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (q) 2-(4-Бромфенил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (r) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-метоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (s) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (t) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;

- (u) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(3-метоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (v) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-трифторметоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (w) 7-Хлор-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (x) 7-Хлор-2-(2-метоксипирид-5-ил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион, и кроме того, включают специфические и более предпочтительные соединения, выбранные из:
- (1) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион или его N-метил- глюкаминовая соль;
- (2) 7-Хлор-2-(4-хлор-2-метилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (3) 7-Хлор-2-(2,4-диметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (4) 7-Хлор-2-(3,4-дигидроксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (5) 7-Хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (6) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-метилтиоэтил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
- (7) 7,9-Дихлор-2-(2,4-диметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион, а также включают соединения
- (8) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-метил-2-гидроксипропионамидаэтил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион или
- (9) 7-Хлор-4-гидрокси-2-(фуран-2-илметил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион или их фармацевтически приемлемые соли. Предпочтительным является внутривенный путь введения.
- Пиридиндионы формулы I или I' (или II, или III) могут быть получены способами, включающими способы, известные в химической технике для получения структурно аналогичных соединений. Соединения, в которых Z обозначает H, могут быть получены путем хлорирования гидрокси группы диалкил-4-ОН-хинолин-2,3-дикарбоксилата

Р 1 6 8 5 1
У 2 1 6 8 5 1
С 2

(исходное вещество) с использованием оксихлорида фосфора. Этот хлорированный продукт затем восстанавливают, используя тетракистрифенилfosфин Pd(O) и формиат натрия для получения диметилхинолин-2,3-дикарбоксилата, который затем подвергают оставшимся химическим стадиям (например, добавляя гидразин и т.д.). Способы получения пиридазиниона формулы I, как указано выше, приведены в качестве дополнительных признаков изобретения и иллюстрируются следующими далее методиками, в которых значения основных радикалов соответствуют приведенным выше, если не оговорено иного.

(а) для получения соединения формулы I, путем обработки соответствующего сложного диэфира формулы IV (где R¹³ обозначает (C1-C3)алкил), арил или гетероарилзамещенным гидразином, где арил выбран из фенила или его бензопроизводного (например, нафтил), либо незамещенного, либо замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из -O-(1-4C)алкила, -OH, галогена, -NO₂, -CN, -CF₃, -NH(CO)R', -(1-4C)алкила, -NR'R'', -CO₂R', -CONR'R'', -S(O)_mR', -SO₂NR'R'', -(C1-C6)алкилокси(C1-C6)алкилокси-, гидрокси (C1-C6) алкилокси-, (C1-C6) алкилокси (C1-C6) алкилокси (C1-C6)алкилокси-, гидрокси (C1-C6) алкилокси (C1-C6) алкилокси-, O (C1-C6алкил) NR'R'', -NR' (C1-C6алкил) NR'R'', -(C1-C6алкил) NR'R'', OCF₃, -NR'(C1-C6алкил), -NR'(C1-C6алкилгидрокси); и гетероарил выбран из незамещенных или замещенных ароматических радикалов и их бензопроизводных, включающих пиридин, тиенил, фуранил или из групп, содержащих два гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как пиразол, имидазол, изоксазол, оксазол, тиазол, изотиазол или из групп, содержащих три гетероатома, выбранных из N, O или S, таких как триазол, оксадиазол, где N на гетероарильной группе необязательно замещен радикалом R, и замещенные ароматические заместители включают обычные ароматические заместители, выбранные из гидрокси, алкокси, галогена или циано, и гетероарильная группа присоединена к -(CH₂)_n посредством атома углерода на гетероарильной группе; что дает соединение формулы V (пирроло[3,4-b]хинолин) при кипячении вышеуказанных реагентов в (1) этаноле или другом подходящем растворителе в течение 12 ч с последующим нагреванием до температуры кипения в уксусной кислоте (AcOH). Соединение формулы V обрабатывают затем метансульфоновой кислотой (MeSO₃H) в кипящем метаноле или другом подходящем растворителе в течение восемнадцати часов с образованием соединения формулы I, где R¹ или R² обозначает арил, как это указано выше (Схема 1);

(б) для получения соединения формулы I, путем обработки соответствующего сложного диэфира формулы IV (где R¹³ обозначает (C1-C3)алкил), (C1-C6)алкиларил или (C1-C6)алкилгетеро-арилзамещенным гидразином, где арил или гетероарил - такие, как определено выше в (а), в (1) этаноле при кипячении и (2) в уксусной кислоте при кипячении с образованием соединения формулы I, где R¹ и R² выбраны из

(C1-C6)алкиларила, где арил и гетероарил имеют вышеуказанные значения. Изомеры положения, полученные по данному способу, легко могут быть разделены фракционированным подкислением растворов меглумин/холина (Схема 2);

(с) для получения соединения формулы I путем обработки соединения формулы IV (где R¹³ обозначает (C1-C3)алкил), (C1-C6)алкилзамещенным гидразином, в котором алкильная группа дополнительно замещена заместителями, выбранными из OH, OR', SR' или NR'R'' в этаноле, при температуре кипения с последующей обработкой кипящей уксусной кислотой с образованием соединения формулы VI или VI', где R¹ и R² обозначают замещенные алкильные радикалы, как указано выше.

Полученные соединения (где Y обозначает OH, SH или NHR) могут затем быть преобразованы с образованием соединений, где W представляет - NR'COR'', OCONR', NR'CO₂R'', NRCONR'R'', CO₂R' или CONRR', или как указано здесь далее (Схема 3). Изомерную смесь обрабатывают водным меглумином или водной смесью меглумин/холина с образованием раствора, который далее подкисляют уксусной кислотой до pH 6-7. Твердый осадок затем отфильтровывают для отделения изомера по 3-положению, а фильтрат затем дополнительно обрабатывают уксусной кислотой до pH около 5,5 с получением твердого продукта, который является изомером по 2-положению (VI').

(d) для получения соединения формулы I, как указано выше в (c), где замещенная алкильная группа содержит гетероциклические радикалы, путем (1) обработки соответствующего соединения формулы VI или VI' (где W обозначает (-OH)), галогенводородной кислотой (HBr) с образованием соответствующих галогенированных продуктов и (2) обработки этого соединения нуклеофильными реагентами с получением соединения формулы I, где R¹ и R² обозначают -(CH₂)_nгетероцикл, где гетероцикл включает пяти- и/или шести и/или семичленный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, N или S, где N гетероцикла необязательно замещен радикалом R', и атом углерода или азота гетероцикла может быть замещен радикалом R или R', или с получением соединения формулы I с R', равным -(CH₂)_nNu, где Nu также равен ArNH-, R'NH-, ArO-, ArS- или другому обычному нуклеофилу, который может взаимодействовать с алкилбромидом (Схема 4). Описанное здесь галогенированное промежуточное соединение также используют

для получения карбоновой кислоты и/или ее сложных производных путем взаимодействия бромпроизводного с цианидом натрия и затем гидролизом или этерификацией полученного цианопроизводного.

(e) для получения соединения формулы I описанным здесь новым способом, выполняемым согласно общей методике, описанной в схеме 5, и конкретно проиллюстрированной в примерах 35-81. 3-Карбоалкокси-4-гидроксихинолин-2-карбоновая кислота (полученная из соответствующего сложного

С 2
1 6 8 5 1
С 2
1 6 8 5 1
С 2

RU 2168511 C2

диалкилэфира (IV) взаимодействует с тионилхлоридом с образованием соответствующего 3-карбоалкокси-2-хлорангидрида, который взаимодействует либо с арилгидразином, где арил - такой как определено выше (в соответствующих условиях, как показано в примерах), или с гетероарилгидразином; где гетероарил является таким, как определено выше (при соответствующих условиях, приведенных в примерах). Растворители, используемые для получения гидразида, включают любой безводный органический растворитель, выбранный из, например, ТГФ, толуола, CH_2Cl_2 , CH_3Cl , гексана или любого инертного органического растворителя.

Настоящее изобретение относится к новому способу получения 2-замещенных пиридазино-хинолинов формулы I (или II), где R^1 обозначает арил или гетероарил, который включает стадии (i) образования промежуточного 3-карбоалкокси-2-хлор-ангидрида из соответствующего сложного диалкилового эфира формулы IV и (ii) взаимодействие указанного хлорангидрида со стадии (i) либо с арилгидразином, где арил - такой, как определено выше, в условиях, описанных в примерах, либо с гетероарилгидразином, где гетероарил является таким, как определено выше, в условиях, описанных в примерах, с получением соединения формулы II, где R^1 обозначает арил или гетероарил. В этом способе получается также некоторое количество 3-изомера. Вышеприведенный новый способ необязательно протекает через новое ключевое промежуточное соединение, выбранное из N-2-арил (или гетероарил) гидразида 3-карбоалкокси-4-гидроксихинолин-2-карбоновой кислоты. Реакция циклизации из ацилгидразида в PQD трициклическую кольцевую структуру оптимально осуществляется в метансульфоновой кислоте и метаноле. Однако могут применяться алкилсульфоновые кислоты низкого молекулярного веса (C1-C4) и спирты низкого молекулярного веса (C2-C6 алкил) с необязательными сорасторовителями, выбранными из, но не ограниченными ими, ТГФ или диоксана или эквивалентных растворителей, которые растворяют реагенты. Кроме того, при некоторых обстоятельствах (например, с заместителями, богатыми электронами на ароматическом кольце) альтернативные кислоты, например, разбавленный HCl в H_2O , могут также использоваться для достижения циклизации. Кроме того, могут быть также использованы другие органические растворители, такие как диэтиловый эфир, диоксан, CH_2Cl_2 , CH_3CN , ДМФ или эквивалентный растворитель для осуществления сочетания или циклизации. Этот промежуточный продукт, преимущественно, используют при получении соединений формулы II, где R^1 обозначает арил. Гидразид может, в зависимости от арил или гетероарилзаместителей, переходить непосредственно в 2-замещенный PQD или через промежуточное пятичленное пиррольное производное, которое дает затем как 2-, так и 3- замещенные PQD. Электронодонорные группы на ариловом кольце способствуют селективному

образованию 2-замещенного PQD. Стерические эффекты также могут влиять на степень селективности.

(f) для получения соединения формулы I новым описанным здесь способом, выполненным согласно общей методике, описанной в Схеме 6, и конкретно проиллюстрированным в не ограничивающих примерах 42а и 43а и в примерах 82-103 и примерах 138-142.

Пирролидонкарбамидхинолин-3-карбоновая кислота, полученная гидролизом соответствующего 3-метилового эфира, который получают взаимодействием соответствующей 3-карбометоксихинолин-2-карбоновой кислоты

с дициклогексилкарбодиимидом или другим подходящими диимидным связывающим реагентом, таким как дизопропилкарбодиимид и пирролидин, взаимодействует с N-трет-бутоксикарбонил-N'- $(\text{CH}_2)_n\text{M}$ ($n=0-4$) гидразином [(полученным

взаимодействием либо (a)

трет-бутилкарбазата и желаемого C1-C4алкиларила или замещенного алкиларила или аллоксиалкил производного, где концевой алкильный углерод имеет подходящую уходящую группу, выбранную из галогена (X) или трифлата, в растворителе, таком как ДМФ, CH_2Cl_2 или CH_3CN или их эквивалента, и основания, такого как Net з или, для $n=0$ (например, прямое н-арильное замещение), других групп, которые

могут легко взаимодействовать с трет-бутилкарбазатом с образованием исходного дизамещенного гидразина трет-бутил-O-(CO) N-N- R^1 ,ключающего любой алкиларил, арилоксиалкил, алкилоксиалкил, алкилоксиалкилоси или алкилгетероарил, указанный здесь, где алкильная группа имеет подходящую уходящую группу, либо (b) подходящего арила или замещенного арилгидразина с ди-трет-бутилдикарбонатом в органическом

растворителе (например, ТГФ или ему эквивалентный), либо (c) (для $n=1-4$) подходящего арила или замещенного арилальдегида или замещенного алкилальдегида с трет-бутилкарбазатом в кипящем гексане или эквивалентном органическом растворителе, с образованием соответствующего имина, который затем восстанавливают восстанавливающим агентом (например, BH_3 ТГФ или LiAlH_4) с образованием ключевого промежуточного гидразида, который циклизуют в $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{TGF}$ или эквивалентном растворителе с целью селективного образования 2-замещенного арила или алкиларила PQD или замещенного алкила PQD. Этот способ может быть обычно использован для селективного получения соединения формулы II. Трет-бутилкарбазат коммерчески доступен, а R^1 -замещенный гидразин трет-бутилкарбоната легко получить.

(g) N-2-арил- и гетероарилзамещенные изомеры могут легко и селективно быть получены, как показано на схеме 7, путем обработки арил- или гетероарилгидразина бензальдегидом с последующим восстановлением гидразидамина с образованием N-арил-N-бензилзамещенного гидразина. Это соединение подвергают затем взаимодействию с 3-карбокси-эфир-2-хлорангидрид хинолином с образованием

C2 11 5 8 6 1 1 1 1 1 R

R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2

ключевого гидразидного промежуточного продукта, например, N-2-арил(или гетероарил)-N-1-бензил-гидразид 3-карбоалкокси-4-гидроксихинолин-2-карбоновой кислоты, который обрабатывают последовательно холингидроксидом при нагревании ($80\text{--}180^{\circ}\text{C}$) и метансульфокислотой или эквивалентной кислотой в присутствии или отсутствии растворителя для селективного образования N-2-арил PQD.

Следует отметить, что обычно, когда используют несимметричные гидразины, например, где R^1 и R^2 являются различными группами, или когда используют монозамещенный гидразин, должна получаться смесь продуктов (2-замещенные и 3-замещенные, если не применять описанный здесь новый способ). Такие смеси разделяют стандартными (например, хроматографией и перекристаллизацией) методиками, известными в данной области и используемыми для этих целей. Соединение формулы I, где L обозначает гетероциклический радикал, такой как 4-(C1-C6) замещенный пиперазин или 4-арилзамещенный пиперазин или фталимидо или другой коммерчески доступный нуклеофильный гетероцикл, может быть получено взаимодействием гетероциклических нуклеофильных соединений с 2- или 3-галоген(C1-C6алкил)пиридазино[4,5-b]хинолинами формулы I, последний из которых получают из соответствующих гидрокси соединений, как описано выше в (d). Как будет показано в приведенных далее примерах, соединения в рамках данного изобретения получают применением разнообразных химических синтетических стадий или методик. Ключевые промежуточные продукты показаны на схемах или описаны в тексте. Примеры 1-34 исходят, обычно, из соединений формулы IV' и дают, не селективным способом, через промежуточный продукт V" (за исключением примеров, где замещение или взаимодействие с N-2-гидроксиалкил производным) желаемые или предпочтительные N-2-арил- или замещенный арилпроизводные (например, R¹-арил или замещенный арил, и n=0). Этим способом получают также N-2-бензил- или фенетилпроизводные и их замещенные варианты. Изомеры, полученные этим способом, легко разделимы. Другие ключевые промежуточные соединения в начальных примерах включают N-2-гидроксиалкил PQD, который затем взаимодействует с (низший алкил)-(C1-4)-кислотами с образованием соответствующего сложного эфира. Углеродная цепь, связанная с N-2-азотом, может содержать 1-6 углеродных атомов с гидрокси группой на конце. N-2 арил производные получают также в примерах 35 и т.д., где ключевым промежуточным соединением является хинолин-2-хлорангидрид, который

взаимодействует с арил гидразином, образуя, в некоторых случаях селективно, N-2-арил PQD. Конечно, N-метил-глюкомин или другие соли (например, холина, натрия и т.д.) легко получить из соответствующего предшественника. Промежуточным продуктом, получаемым из хлорангидрида, является N-2 арил (или замещенный арил) гидразид 3-карбоалкокси-4-

гидроксихинолин-2-карбоновой кислоты, который при благоприятных условиях образует N-2-арилзамещенный PQD. Усовершенствованная методика, использующая 1 экв. исходного арилгидразина, описана в примерах. Обычно используют для циклизации промежуточного гидразида метансульфокислоту в метаноле или ТГФ. Конечно, любые метоксифенилпроизводные могут быть гидролизованы HBr или другой кислотой (например, CH₃SO₃H), образуя соответствующие гидроксипроизводные. N-2-гидроксиалкил PQD производные используются для получения соответствующих N-2-галогеналкил PQD производных, которые используются в качестве промежуточных соединений для получения, например, N-2-алкил(C1-C4)тиоалкил(C1-C4) глицин рецепторных антагонистов. Соответствующий тиолят анион повергают взаимодействию в DMF с N-2-галогеналкил PQD. Конечно, амины, анилины или другие гетероциклические или гетероарильные нуклеофилы могут взаимодействовать с N-2-алкил-(C1-C4) галоген PQD, образуя соответствующий нуклеофильный замещенный PQD. В этом способе используют DMF или эквивалентный органический растворитель.

Приведенный в качестве примера, но не ограничивающий, ключевой способ селективного получения N-2-арила, гетероарила, замещенного алкила или других производных, полученных из любых N-2-промежуточных соединений, включает получение сначала 2-пирролидинамида замещенного хинолина, который образуется из соответствующего 2-карбокси-3-карбоалкоксихинолина. Это соединение или аналогичные соединения (например, с группами, эквивалентными пирролидинамида) гидролизуют до образования соответствующего 2-пирролидинамида-3-карбоксихинолина, который затем подвергают сочетанию с выбранным R¹-N-N-C(O)O-трет-бутил гидразином, используя выбранный димид (например, DCC или эквивалентный), с получением ключевого гидразидного промежуточного соединения, например, 2-пирролидинамида-3-карбоновой кислоты-NR'-N(BOC)гидразида, который, в условиях циклизации, образует N-2 замещенный PQD без образования в каких-либо количествах N-3 замещенного PQD. Используемые в этом способе гидразины легко получают из коммерчески доступных продуктов, как описано здесь, где либо трет-бутилкарбазат, либо ди-трет-бутилдикарбонат используются для BOC при одном из N гидразина, в зависимости от того, является ли R' арилом, или алкиларилом, или замещенным алкилом, или гетероарилом, или алкилгетероарилом. Например, бензил или замещенные бензилпроизводные, описанные здесь, легко и удобно получены из соответствующей 2-пирролидинамида-3-карбоновой кислоты и N-бензил-N¹-трет-бутилкарбоксигидразина, который в настоящее время получают из соответствующего арилалкилгалогенида и трет-бутилкарбазата. Трет-бутилкарбазат легко вступает в обменную реакцию с

C 2
C 1 6 8 5 1 1 R U

R U 2 1 6 8 5 1 C 2

галогеном или спиртом, таким как трифлат, образуя желаемый гидразин.

Другой промежуточный и глицин рецепторный антагонист включает N-2-арил PQD, замещенный циано заместителем или заместителями. Эта группа (CN) может быть затем преобразована с получением карбоновых кислот, карбонилгалогенидов, сложных эфиров, амидов или тетразолов. Как указано ранее, для получения различных гетероциклических соединений или их бензо- или гетероарилбензопроизводных, являющихся глицин рецепторными антагонистами, используют анионное замещение (нуклеофильное замещение). N-2 галоген(C1-4)алкил PQD взаимодействует с выбранным нуклеофилом (гетероциклический или гетероарильный, где гетероарил включает, например, соединения, показанные в примерах и описанные здесь) с образованием соответствующего N-2-нуклеофил-(C1-4)алкил PQD.

Некоторые N-2-гетероциклические PQD могут быть затем гидролизованы с образованием амидоспиртов, входящих в объем настоящего изобретения. Например, оксизолидиндоны легко гидролизуются до соответствующих амидоспиртов, как показано в примере 112 и таблице 5. На страницах с формулами показаны некоторые из ключевых перечисленных здесь промежуточных соединений. Основные промежуточные соединения включают соединения формул XIV-XX.

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы II, включающему:

- (a) обработку соединения формулы V или XIV кислотой, выбранной из низших алкил(C1-C4)сульфоновой кислоты, в подходящем органическом растворителе, или
- (b) обработку соединения формулы IV' алкиларил- или алкилгетероарилгидразином в среде полярного растворителя и слабой кислоты; или
- (c) обработку соединения формулы IV', где Y выбран из -OH, -SH или NHR, где R обозначает (C1-C4)алкил, реагентом, выбранным из (i)R²NC(O)Cl; или (ii) RC(O)X или (iii) ROC(O)Cl; или (iv) HBr/NaCN/H₂O или ROH; или (v) RNCO, или R'R'NC(O)Cl, или из другой электрофильной группы, перечисленной здесь, с образованием, в частности, соединения формулы XXI; или
- (d) обработку соединения формулы XV, где X обозначает галоген, нуклеофильным реагентом, выбранным из гетероцикла или его бензо-, или гетероарилбензопроизводных; или
- (e) обработку соединения формулы XXII замещенным гидразином с образованием соединения формулы XVII в органическом растворителе в подходящих условиях; или
- (f) обработку соединения формулы XVIII связывающим реагентом, выбранным из димида и дизамещенным гидразином формулы R'- NHNC(O)O-трет-бутил в органическом растворителе в присутствии соответствующей кислоты, или -
- (g) последующую обработку соединения формулы II, как указано в п.2, где соединение содержит фенильное кольцо замещенное метоксигруппой или группами, кислотой с получением фенильного заместителя или заместителей, или дальнейшую обработку соединения формулы

II, где соединение не находится в форме соли, фармацевтически приемлемым основанием с получением фармацевтически приемлемой соли, или дальнейшую обработку соединения формулы II, где соединение содержит фенильное кольцо замещенное цианогруппой или группами, (i) основанием с получением карбокислотного заместителя или заместителей, или (ii) кислотой с получением амидного заместителя, или (iii) азидом с получением тетразольного заместителя, где карбокислотный заместитель может быть затем обработан галогенирующим агентом и замещенным амином формулы HNR'R" с получением замещенного амидного заместителя, или карбокислотный радикал может быть далее обработан спиртом (C1-C6) в присутствии кислоты с получением сложноэфирного заместителя (C1-C6), или (h) последующую обработку соединения формулы II, где соединение содержит оксозолидиндион, основанием в водном растворе с получением амидоспиртового заместителя качестве W, концевого для (CH₂)_n углеродной цепи при n = 1-4; или (i) последующую обработку соединения формулы II, где соединение содержит сульфидную группу, окислительным агентом в подходящих условиях для образования S(O)₁ или S(O)₂ группы.

Если они не доступны коммерчески, необходимые исходные продукты для описанных выше превращений могут быть получены способами, которые выбраны из стандартных органических химических методик, способов, аналогичных синтезам известных, структурно подобных соединений, или способов, аналогичных описанным выше, или способов, описанных в примерах.

Некоторые сложные диэфиры формулы IV для использования в реакциях с замещенным гидразином с целью получения соединения формулы I, могут быть получены обработкой соединений формулы VII подходящим основанием, таким как алкоголя щелочного металла (например, трет-бутиксид калия) в подходящем растворителе, таком как трет-бутанол, для осуществления замыкания цикла и, тем самым, получения желаемого сложного диэфира. В указанном соединении формулы VII, значение Y соответствует следующим, с получением соответствующего значения для Z, как указано:

- a. CHO, если желаемое значение Z - водород;
- b. COOR¹⁵ где R¹⁵ обозначает (C1-C3)алкил, если желаемое значение Z - гидрокси (таутомерно эквивалентный оксо); Указывается, что могут использоваться алкилсложные эфиры, но они не дают какого-либо синтетического преимущества).
- c. CSOR¹⁵ или CSSR¹⁵, если для Z желательно значение тиогидрокси (SH); и
- d. CN, если желаемое значение Z - амино.

Не требуется выделение соединения формулы VII для получения соответствующего соединения формулы IV'. Лучше получить сложный диэфир формулы IV' в одном реакторе, без выделения соединения формулы VII из реакционной смеси.

Сложный диэтиловый эфир формулы IV', где Z обозначает гидрокси (или оксо), может быть также получен обработкой ангидрида N-карбоксиглутаматовой кислоты формулы X

C 2
C 1 1
C 1 5 8
C 1 6 9
C 1 7 8
R

C2 11 5 1 1 6 8 5 1 1 6 8 5 1

непосредственно натриевой или калиевой солью (С1-С3)алкилового (например, диэтилового) эфира 2-оксоянтарной кислоты в подходящем растворителе, таком как диметилформамид.

Сложный диэфир формулы IV', где Z обозначает тиогидрокси может быть получен обработкой соответствующего сложного диэфира формулы IV, где R³ обозначает гидрокси, реагентом Лавессона (Lawesson's), 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дита-2,4-дифос фетан- 2,4-дисульфидом в подходящем растворителе, таком как толуол или диметоксистан при 50-110°C.

Замещенный имид формулы V, где В-кольцевой N теряет H, и Z обозначает, например, NH₂, может быть получен обработкой сложного диэфира формулы IV', где значению Z соответствует галоген группа, такая как хлор или бром, амиаком с образованием фталимида, который взаимодействует затем с арилгидразином, образуя V', который затем реагирует обычным образом (Схема 1), образуя конечный пиридазинохинолин.

Соединение формулы VII, где Y обозначает CN, CHO, COOR¹⁵, CSOR¹⁵ или CSSR¹⁵, где R¹⁵ обозначает С1-С10 алкил, алкенил или алкинил группу, может быть получено обработкой соответствующего VIII диалкилацетилендикарбоксилатом, таким как диметил- ацетилендикарбоксилат, в подходящем растворителе, таком как (С1-С4) спирт. В качестве растворителя предпочтителен трет-бутанол.

Орто-амин формулы VIII' может быть получен этерификацией соответствующей кислоты формулы VII' обычными способами. В свою очередь, кислота формулы VII' может быть получена снятием защиты у соответствующего производного формулы VIII'', где аминогруппа была защищена обычной защитной группой Pg (такой как трет-бутоксикарбонил, t-BOC). Соединение формулы VIII'', в свою очередь, может быть получено последовательным взаимодействием амина формулы IX сначала с двумя эквивалентами литийорганического соединения (например, трет-бутиллития) с образованием дилитиевого производного, которое может быть карбоксилировано путем взаимодействия с двуокисью углерода. Амин формулы IX может быть получен защитой соответствующего (незащищенного) амина обычными способами.

Орто-амин формулы VIII, где Y обозначает COOR¹⁵, также может быть получен способом, который отличается от только что описанного выше, тем, что стадию этерификации осуществляют, используя основание (например, гидрида натрия) и затем алкилирующий агент R¹⁵X с защищенной кислотой формулы VIII'', а не кислотой формулы VIII'.

Орто-амин формулы VIII', где Y обозначает COOR¹⁵, также может быть получен соответствующего ангидрида N-карбоксигрантиловой кислоты формулы X основанием (таким как гидроокись щелочного металла) в спиртовом растворителе формулы R¹⁵OH.

Ангидрид N-карбоксигрантиловой кислоты формулы X может быть получен обработкой изатина формулы XI триоксидом

хрома в присутствии уксусного ангидрида, или надоксикарбоновой кислотой, такой как магниевая соль мононадоксифалиевой кислоты, и в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота.

Изатин формулы XI может быть получен циклизацией гидроксиминацетамида формулы XII в концентрированной серной кислоте при 60-80°C.

Гидроксиминоацетамид формулы XII может быть получен обработкой амина формулы XIII с хлоральгидратом в присутствии сульфата натрия и гидрохлорида гидроксиламина и в подходящем растворителе, таком как вода. N-трет-бутоксикарбонилгидразины, используемые по настоящему изобретению, могут быть получены согласно способу, приведенному далее в примере 82C. Например, N-трет-бутоксикарбонил-N'-пентафторбензилгидразин; N-трет-бутоксикарбонил-N'-2-цианобензилгидразин; N-трет-бутоксикарбонил-N'-3-хлорбензилгидразин; N-трет-бутоксикарбонил-N'-3-фенилпропилгидразин; N-трет-бутоксикарбонил-N'-4-метилбензилгидразин; N-трет-бутоксикарбонил-N'-4-трифторметилбензилгидразин; N-трет-бутоксикарбонил-N'-4-цианобензилгидразин и N-трет-бутоксикарбонил-N'-2,4-диметилфенилгидразин. Кроме того, настоящее изобретение относится также к этим новым гидразинпроизводным и к способу их получения и применения в качестве промежуточных продуктов для соединения с ключевой промежуточной 2-пирролидинокарбамидхинолин-3-карбоновой кислотой с целью образования соединения формулы II с помощью нового и оригинального способа, как описано здесь, в результате которого селективно образуется N-2-замещенный PQD. Промежуточные гидразины, используемые для получения N-2-арил или N-2-замещенных арил PQD, могут также быть получены согласно не ограничивающему примеру 42A. N-трет-бутоксикарбонил-N'-арил или замещенные арилпроизводные получают с помощью этого нового способа, дающего возможность селективного получения N-2-замещенных PQD. Этот способ может быть предпочтительным для арилзамещенных производных, перечисленных здесь и в формуле изобретения.

Следует отметить, что многие из исходных веществ для описанных выше способов синтеза являются коммерчески доступными и/или широко известны в научной литературе.

Примерами подходящих фармацевтически приемлемых солей служат соли, образованные основаниями, которые дают физиологически приемлемый катион, такой как щелочной металл (особенно литий, натрий и калий), щелочноземельный металл (особенно кальций и магний), соли алюминия или аммония, а также соли, полученные с подходящими органическими основаниями, такими как холингидроксид, триэтиламин, морфолин, пиперидин, этилендиамин, лизин, этаноламин, дистаноламин, триэтаноламин,

R U 2 1 6 8 5 1 C 2

C 2
C 1 6 8 5 1 1 C

N-метил-D-глюкамин (меглумин), аргинин и трис(гидрокси- метил)аминометан.
Предпочтительны натриевые и калиевые соли холина и меглумина. Натриевые и калиевые соли холина особенно предпочтительны.

При внутривенном терапевтическом применении, после приступа, пиридазиндин формулы I обычно вводят в виде подходящей фармацевтической композиции, которая содержит соединение по изобретению, указанное выше, вместе с фармацевтически приемлемым растворителем или носителем, при этом композицию подбирают с учетом конкретного выбранного пути введения. Такие композиции составляют следующий объект изобретения. Они могут быть получены обычными способами с использованием обычных добавок и связующих веществ и могут быть в виде различных дозированных форм. Например, они могут быть в форме таблеток, капсул, растворов или супспензий для перорального введения; в форме суппозитариев для ректального введения; в форме стерильных растворов или супспензий для введения путем внутривенной или внутримышечной инъекции или вливания; и в форме порошков вместе с фармацевтически приемлемыми инертными твердыми разбавителями, такими как лактоза, для введения путем вдувания.

Доза вводимого соединения согласно изобретению обязательно должна варьироваться в соответствии с правилами хорошо известными в данной области, учитывающими способ введения, степень постишемического поражения, вес и возраст пациента. Обычно, соединение согласно изобретению вводится теплопровальным животным (таким как человек) в количестве, требуемом для достижения эффективной дозы, обычно дозы в интервале приблизительно 0,01 - 100,0 мг/кг веса тела. Например, если соединение вводится внутривенно, его количество составляет приблизительно 0,5 - 100,0 мг/кг веса тела.

Специалисту в данной области техники понятно, что соединение согласно изобретению может вводиться совместно с другими терапевтическими или профилактическими средствами и/или медикаментами, которые не являются с ними медицински несовместимыми.

Действие соединений согласно изобретению как антагонистов к глицину рецептору NMDA рецепторного комплекса могут быть продемонстрированы одним или более стандартными исследованиями, такими как исследование на связывание [³H]-глицина (испытание A) и исследованиями *in vivo*, такими как ишемия, индуцируемая каротидной окклюзией на модели песчанки (испытание B). В дополнение к этим испытаниям, соединения данного изобретения проверяют испытанием на красных ядрах клеток (испытание C) и испытанием на средней церебральной артерии крыс (испытание D). Эти испытания подтверждают, что соединения по изобретению являются NMDA рецепторными антагонистами *in vitro* и *in vivo*. Некоторые соединения по изобретению являются сильно действующими NMDA рецепторными антагонистами. Некоторые из перечисленных соединений (то есть, 3-(2-ацетоксиэтил), 3-(п- метоксифенил) или 3-(п-гидроксифенил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,1

0-тетрагидропиридинино[4,5-b]хинолин-1,10-дионы) имеют значение IC₅₀ в [³H]Gly испытании выше 100 мк/моль и, таким образом, менее активны, чем их более сильно действующие аналоги. В частности, соединения по настоящему изобретению с R¹, обозначающим алкил, арил или гетероцикл, как определено здесь, и R², равным H, являются сильно действующими рецепторными (глицин) антагонистами.

Испытание A

В исследовании на связывание [³H]-глицина нейрональные синаптические мембранны получают из взрослых (около 250 г) самцов крыс Sprague Dawley. Свежесрезанные образцы коры головного мозга и гипокампа гомогенизируются в 0,32 М сукрозы (110 мг/мл). Синаптосомы выделяют центрифугированием (1000 об/мин, 10 мин), супернатант осаждают (20000 об/мин, 20 мин) и вновь супенсируют в дважды дистиллированной воде. Супензию центрифугируют 20 мин при 8000 об/мин. Полученный супернатант и лейкоцитную пленку дважды промывают (48000 об/мин, 10 мин вновь супенсируют в дважды деионизованной воде). Полученный осадок быстро замораживают (баня из сухого льда/этанола) под слоем дважды деионизованной воды и хранят при -70°C.

В день эксперимента оттаянные синаптические мембранны гомогенизируют в тканевом гомогенизаторе Brinkmann Polytron (tm. Brinkmann Instruments, Westbury, N. Y.) в 50 мкмоль трис(гидроксиметил)аминометанцитрате, pH 7,1. Мембранны инкубируют с 0,04% Sufact-AMPS X100 (tm. Pierce, Rockford, IL) в буфере в течение 20 мин при 37°C и промывают шесть раз путем центрифугирования (48000 об/мин, 10 мин) и вновь супенсируют в буфере. Конечный осадок гомогенизируют при 200 мг вес влажного/мл буфера для исследования на связывание.

Для [³H]-глицина связывания N-метил-D-аспартат рецептору, 20 наномоль [³H]-глицина (40-60 Ci/ммоль, New England Naclear, Boston, MA) инкубируют с мембранными, супенсированными в 50 мкмоль трис(гидроксиметил)аминометанцитрате, pH 7,1, в течение 30 мин при 4°C. Глицин, 1 мкмоль, используют для определения неспецифического связывания. Связанный [³H]-глицин определяют от свободного, используя харвестер клеток Brandel (Biomedical Research and Development Laboratories, Gaithersburg, MD) для вакуумной фильтрации через фильтры из стекловолокна (Whatman GF/B from Brandel, Gaithersburg, MD), предварительно пропитанные 0,025% полизтиленимином. Образцы, оставшиеся на фильтре из стекловолокна промывают 3 раза в общей сложности 2,5 мл холодного буфера. Радиоактивность измеряют жидкостным сцинтиляционным счетчиком. Значение IC₅₀ получают из регрессии по наименьшим квадратам logit-log (длинные логарифмы) обработки данных. Характерные IC₅₀ значения для соединений по изобретению составляют обычно менее 50

R U 2 1 6 8 5 1 C 2

мкмоль и иллюстрируются соединением примера 1 ($IC_{50}=40$ мкМ), примера 2 ($IC_{50}=0,50$ мкмоль, примера 10 ($IC_{50}=0,12$ мкмоль).

Другие приведенные здесь примеры описывают глицин антагонисты.

Испытание В

При испытании *in vivo*, использующим ишемическую модель песчанки, взрослые особи песчанок Mongolian (50-70 г) анестезируют 2-3% галотаном (halothane). Билатеральные общие каротидные артерии шеи раскрывают и накладывают микроаневрические зажимы. Спустя 10 мин (если иного не указано) зажимы удаляют, восстанавливают кровоток через каротидные артерии и кожу сшивают. Исследуемые соединения вводят внутрибрюшинно как до, так и после окклюзии, например, за 45 минут до и через 5 минут после окклюзии каротидных артерий. Животных, которым симулирована операция, обрабатывают аналогичным способом, за исключением того, что артерии не пережимаются. Наблюдения за общим поведением, связанным с моторной активностью, проводятся в течение 2 часов первого (24 часа) дня после окклюзии. Через 4 дня животных забивают (обезглавливание), извлекают головной мозг, фиксируют, разрезают и окрашивают гематоксилин/эозином и крезилвиолетом.

Секции головного мозга оценивают на нейрональные поражения гиппокампуса, используя следующую оценочную шкалу:

0 = непораженные, нормальные

1 = слабое поражение (до 25%) - ограниченные CA1/подлежащая ткань пределами

2 = умеренные поражения (до 50%) - очевидные поражения, ограниченные менее, чем половиной CA1 области

3 = заметные поражения (до 75%) - включающие более чем половину CA1 области

4 = поражения, выходящие за CA1 область

Срезы (7 мкм) каждого мозга, подвергаются оценке. Может быть отмечено случайное, асимметрическое поражение, и за рейтинговое значение принимается среднее показание двух сторон. Регистрируют среднюю рейтинговую величину поражений мозга, и показатели нарушений для обработанных лекарственными средствами групп сравнивают с группой, обработанной растворителем, используя тест Wilcoxon-Rank Sum.

Обычные значения, полученные в этих испытаниях для соединений согласно изобретению, иллюстрируются следующими результатами: 35% нейрозащита (относительно контроля с имитированной операцией) для соединения примера 4, и свыше 80% нейрозащита для соединения примера 10, когда каждое соединение вводится внутрибрюшинно (ip) при уровне 10 мг/кг веса тела в соответствии с вышеупомянутым режимом.

Испытание С

Испытание красных ядер клеток

Цель этого испытания состоит в определении воздействия введенных внутривенно глицин антагонистов на индуцированную возбуждающую реакцию клеток, содержащих красные ядра. HA-966 (рациемическая) и CGP 37849 являются стандартными агентами, проявляющими

активность в этом испытании (ID_{50} 7,9 и 1,7 мг/кг, внутрибрюшинно соответственно).

Методика испытания красных ядер клеток приведена далее. Крыс анестезируют хлоральгидратом (400 мг/кг, внутрибрюшинно) и вводят катетер в бедренную вену для внутрибрюшинного введения лекарственного средства. Пятицилиндровые микропипетки размещают стереотаксично в красных ядрах клеток. Обычно, от трех до четырех из пяти цилиндров заполняются следующим образом: цилиндр для регистрации -2M цитратом калия, цилиндр общепринятого сопоставления 4M NaCl, цилиндр для лекарственных средств - 25 mM NMDA, а другой цилиндр для лекарственных средств - 2,5 mM кискалевой (quisqualic) кислоты (QA используют только в исследованиях селективности). NMDA применяют ионофоретически при постоянном токе, который регулируется в зависимости от чувствительности каждой индивидуальной клетки, содержащей красное ядро. NMDA двигается по кругу вперед и назад (обычно 30-60 сек вперед и 60-120 сек назад) и степень возбуждения клетки во время каждого периода регистрируется. Как только нулевая степень возбуждения установлена, начинают внутривенно вводить испытуемое соединение. Воздействие лекарственного средства на NMDA-индуцированную возбуждающую реакцию клетки, содержащей красное ядро, может быть оценено как качественно, так и количественно из регистрируемых и необработанных накопленных данных. Соединения по изобретению проявляют значительную антагонистическую реакцию.

Испытание D

Испытание на средней церебральной артерии крыс.

В этом испытании используют самцов крыс SHR, весящих 280-320 г. Способ использованный для непрерывной окклюзии средней церебральной артерии (MCA) описан Brint и др. (1988). Вкратце: локальную ишемию вызывают путем окклюзии сначала левой общей каротидной артерии и затем левой средней церебральной артерии, расположенной точно над носовым отверстием. После окклюзии, лекарственные средства вводят внутривенно через шейный катетер. Спустя двадцать четыре часа после MCA/общей каротидной артерии окклюзии, животных забивают и быстро извлекают головной мозг. Коронарные срезы ткани 1 мм толщиной делают, используя вибратор, и окрашивают

2,3,5-трифенил-2Н-тетразолхлоридным красителем (TTC). После окрашивания некротическую ткань легко отделяют от интактного мозга и участок инфарктной коры головного мозга исследуют на анализаторе изображения. Размер инфаркта для каждого участка определяют количественно на анализаторе изображения и общий инфарктный объем рассчитывают с помощью программы, суммирующей объем всего интервала. CM. S. Brint et al., J. Cerebral Blood Flow 8: 474-485 (1988). Статистический анализ различия между объемом ишемического поражения в контроле с растворителем и обработанных лекарственными средствами животных выполняется на основе т-теста Стьюдента. Все данные представлены как среднее \pm S.E.

C 2 1 6 8 5 1 1 1 1 1 R

R
U
2
1
6
8
5
1

C
2

C
2
1
6
8
5
1
1

значение для животных. Соединения по изобретению уменьшают ишемические поражения.

Далее изобретение иллюстрируется следующими не ограничивающими примерами. В примерах, если не оговорено иного:

(i) температура дана в градусах Цельсия (°C); операцию выполняют при комнатной температуре или при температуре окружающей среды, т.е. при температуре в интервале 18-25°C;

(ii) упаривание растворителя выполняют, используя роторный испаритель при пониженном давлении (600-4000 Па: 4,5-30 мм рт. ст.) с температурой бани до 60°C;

(iii) флаш-хроматографию выполняют на Merck Kieselgel (Art 9385) и колоночную хроматографию на Merck Kieselgel 60 (Art 7734); [эти материалы получают от фирмы E. Merck Darmstadt, W. Germany]; тонкослойную хроматографию (TCX - TLC) выполняют на Analtech 0,25 мм силикагелевых ВДЖХ пластинах (Art 21521), получаемых от фирмы Analtech Newark, DE, USA;

(iv) обычно, за ходом реакции следят методами TCX и ВДЖХ и реакционное время дается только для иллюстрации;

(v) точки плавления приведены в точке, и (разл.) означает разложение; приведенные точки плавления - это температуры, полученные для продуктов, полученных как описано; полиморфизм может выражаться в выделении веществ с различными температурами плавления при одном и том же способе получения;

(vi) все конечные продукты, в основном, очищены TCX и ВДЖХ и дают удовлетворительный ядерный магниторезонансный спектр (ЯМР) (300 МГц ПМР в D-ДМСО, если не оговорено иного) и микроаналитические данные;

(vii) выходы приведены только для иллюстрации;

(viii) пониженное давление выражено в виде абсолютного давления в паскалях (Pa); другие давления выражены в виде монометрических давлений в барах;

(ix) химические символы имеют их обычные значения; использованы также следующие обозначения: об. (объем), вес (вес), т.п. (точка плавления), л [литр (ы)], мл (миллилитры), мМ (миллимоли), г [грамм(ы)], мг [миллиграмм(ы)], мин (минуты), ч (часы); и

(x) соотношения растворителей даны в объем: объем (v/v) терминах.

Что касается N-2 арил соединений в рамках данного изобретения, орто-заместители на фенильном кольце оказывают существенное воздействие на растворимость (водную) глицин рецепторных антагонистов. В частности, орто-метилзаместители повышают растворимость и активность *in vivo*. Кроме того, путь, представленный на Схеме 7 (см. ниже), относится к эффективному способу получения N-2 гетероарилов в рамках настоящего изобретения. Кроме того, заявленное изобретение относится к способу отщепления N-бензильных групп с помощью метансульфонаты.

В приведенных далее спектрах ЯМР принятые следующие обозначения:

s - синглет,

m - мультиплет

d - дублет,

br - уширенный сигнал,

t - триплет.

dd - двойной дублет

Пример 1.

7-хлор-1-гидрокси-3-(2-гидроксиэтил)-

3,4,5,10-тетрагидро-пиридино[4,5-*b*]хинолин-4,10-дион;

К перемешиваемой смеси диметил 7-хлор-1-гидрокси-хинолин-2,3-

дикарбоксилата (50,0 г, 0,169 М), в этаноле (750 мл) добавляют 2- гидроксиэтилгидразин (286 т, 3,38 м) 90% чистоты вещества).

Полученную темно-коричневую смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 18 часов и затем оставляют охлаждаться до комнатной температуры без перемешивания. Смесь фильтруют и собранный твердый продукт промывают один раз этанолом и затем нагревают при температуре кипения в течение с обратным холодильником 3 ч в ледяной уксусной кислоте (1,0 л). Полученной смеси дают охладиться до комнатной температуры и затем фильтруют, отделяя желтый твердый продукт. Этот продукт сушат в течение ночи в вакууме, получая (41,83 г) смеси изомерных 2- и 3-(2-гидроксиэтил) соединений в виде желтого твердого продукта. Эту смесь разделяют на две фракции 20,23 г и 21,6 г.

Меньшую фракцию (20,23 г) растворяют при энергичном перемешивании в воде (2700 мл), содержащей N-метилглюкамин (54,0 г). Этот раствор осторожно подкисляют ледяной уксусной кислотой до достижения pH точно 7,0 и образовавшийся во время подкисления осадок отделяют фильтрацией. Собранные твердые продукты промывают один раз водой, сушат и сохраняют. Фильтрат и промывную воду также объединяют и сохраняют.

Большую из двух первоначальных фракций аналогичным образом растворяют в воде (2880 мл), содержащей N- метилглюкамин (57,6 г) и аналогично подкисляют ледяной уксусной кислотой до pH 7 получая вторую порцию твердых продуктов. Фильтрат и соответствующую промывную воду, полученные при этом подкислении, также объединяют и сохраняют. Две порции собранных твердых продуктов объединяют и получают указанное в заголовке 3-(2-гидроксиэтил) соединение в виде светло-желтого твердого продукта (19,27 г, 37,0%).

Перекристаллизация части этого продукта из уксусной кислоты дает аналитический образец указанного в заголовке соединения в виде светло-желтых кристаллов. Т.пл. 377- 378°C; МС (Cl): 308 (M+H).

Анализ для $C_{13}H_{10}ClN_3O_4$:

Рассчитано: C, 50.75; H, 3.28; N, 13.66

Найдено: C, 50.65; H, 3.39; N, 13.78

ЯМР: 13.19 (s, 1H, способный к обмену), 12.32 (s, 1H, способный к обмену), 8.22 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.15 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=9.0, 1.8 Гц, 1H), 4.83 (br s, 1H, способный к обмену), 4.10 (t, J=5.7 Гц, 2H), 3.75 (t, J=5.7 Гц, 2H).

Исходный диметил

7-хлор-4-гидроксихинолин-2,3-дикарбоксилат получают следующим образом:

а. Диметил

7-хлор-4-гидроксихинолин-2,3-дикарбоксилат.

Перемешиваемую смесь метил 2-амино-4-хлорбензоата (2,50 г, 13,5 мМ) и

R
U
2
1
6
8
5
1
—
C
2

диметил ацетилендикарбоксилата (2,05 г, 14,4 мМ) в трет-бутианоле (22 мл) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 7 ч в атмосфере азота. После добавления дополнительного количества диметил ацетилендикарбоксилата (1,16 г, 8,13 мМ) и дополнительного нагревания при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2,5 ч, реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и добавляют за одну порцию трет-бутилата калия (1,56 г, 13,9 мМ). Образовавшийся осадок и полученную смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют для отделения твердых продуктов, которые промывают трет-бутианолом и диэтиловым эфиром. Твердые продукты растворяют в воде и подкисляют 1 н. серной кислотой до образования осадка. Полученную смесь экстрагируют метиленхлоридом и объединенные экстракты промывают раствором соли и воды, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют, получая зеленый твердый продукт. Перекристаллизация этого твердого вещества из метанола дает диметил 7-хлор-4-гидроксихинолин-2,3-дикарбоксилат (1,15 г, 28,94) в виде не совсем белого твердого продукта, Т. пл. 232-233°C; МС (Cl): 296 (M+H).

Анализ для $C_{13}H_{10}ClNO_5$:

Рассчитано: С, 52.81; Н, 3.41; Н, 4.74.
Найдено: С, 52.75; Н, 3.47; Н, 4.69.

Пример 2.

7-хлор-4-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-1,2,5,10-тетрагидро-пириазино[4,5-б]хинолин-1,10-дион.

Все фильтраты и промывные воды, оставшиеся от Примера 1, объединяют и затем подкисляют ледяной уксусной кислотой до pH 5. Образовавшийся осадок собирают, промывают водой и сушат, получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого продукта (12,27 г, 23,5%). Перекристаллизация части этого вещества из уксусной кислоты дает аналитический образец указанного соединения в виде не совсем белого кристаллического вещества. Т.пл. 335-336°C; МС (Cl): 308 (M+H).

Анализ для $C_{13}H_{10}ClNO_4$:

Рассчитано: С, 50.75; Н, 3.28; Н, 13.66.
Найдено: С, 50.54; Н, 3.39; Н, 13.65.

ЯМР: 12.53 (br s, 1H, способн. к обмену), 11.87 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.17 (d, J=8.7 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.7, Гц, 1H), 4.82 (br s, 1H, способн. к обмену), 3.99 (t, J=6.1 Гц, 2H), 3.70 (t, J=6.1 Гц, 2H).

Пример 3.

2-(2-Ацетоксиэтил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидро-пириазино[4,5-б]хинолин-1,10-дион.

Оранжевую суспензию 7-хлор-4-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-1,2,5,10-тетрагидро-пириазино[4,5-б]хинолин-1,10-диона (0,250 г, 0,81 мМ) в 30% растворе бромистоводородной кислоты в ледяной уксусной кислоте (5 мл) осторожно нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч в атмосфере

азота. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (20 мл) до образования осадка. Собранные твердые продукты промывают водой и метанолом и затем сушат, получая указанное в заголовке соединение (0,242 г, 86%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. Т.пл. 307-309°C; МС (Cl): 350 (M+H).

Анализ для $C_{15}H_{12}ClN_3O_5$ •0,2 CH_3CO_2H :

Рассчитано: С, 51.10; Н, 3.57; Н, 11.60.

Найдено: С, 50.81; Н, 3.45; Н, 11.86.

ЯМР: 12.64 (br s, 1H, способн. к обмену), 11.91 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.14 (d, J=8.64 Гц, 1H), 8.02 (d, J=1.74 Гц, 1H), 7.43 (dd, J=1.74, 8.64 Гц), 4.32 (t, J=5.54 Гц, 2H), 4.13 (t, J=5.54 Гц), 1.98 (s, 3H).

Пример 4.

7-хлор-4-гидрокси-2-(2-фталимидаэтил)-1,2,5,10-тетрагидропириазино[4,5-б]хинолин-1,10-дион.

2-(2-Бромэтил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропириазино [4,5-б]

хинолин-1,10-дион (5,00 г, 13,50 мМ) и фталимида калия (10,50 г, 56,70 мМ) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в ДМФ (100 мл) в течение 22 ч. Охлажденную желтую суспензию выливают в разбавленную соляную кислоту (1 н., 1,0 л) при хорошем перемешивании. Образуется белый осадок, который собирают. Этот твердый продукт ресуспенсируют в водном метаноле (50%, 1,0 л) и перемешивают/воздействуют ультразвуком, получая хорошую суспензию. Фильтрация и повторное супензирование в метаноле (0,25 л) дают свободно текущую белую суспензию после обработки ультразвуком и непродолжительного нагревания при температуре кипения с обратным холодильником. Твердые продукты окончательно собирают и промывают метанолом, получая указанное в заголовке соединение (4,65 г, 79%) в виде белого порошка, Т.пл. 349-352°C; МС (Cl): 437 (M+H).

Анализ для $C_{23}H_{13}ClN_4O_5$ •0,35 H_2O •0,1 CH_3OH :

Рассчитано: С, 56.78; Н, 3.18; Н, 12.55.

Найдено: С, 56.40; Н, 2.76; Н, 12.59.

ЯМР: 12.54 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.11 (d, J=8.67 Гц, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.83 (s, 4H), 7.42 (d, J= 8.67 Гц, 1H), 4.13 (br m, 2H), 3.93 (br m, 2H).

Исходный

2-(2-бромэтил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропириазино[4,5-б]хинолин-1,10-дион готовят как описано ниже:

а.

2-(2-Бромэтил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропириазино [4,5-б]хинолин-1,10-дион

7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-1,2,5,10-тетрагидро-пириазино [4,5-б]
хинолин-1,10-дион (8,00 г, 26,00 мМ) перемешивают в смеси: водная бромистоводородная кислота (50%, 80 мл), 30% бромистоводородная кислота в ледяной уксусной кислоте (160 мл) и метансульфонат (8 мл), получая красный раствор. Этот раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 ч, за это время образуется осадок. Желтую суспензию

C 2
C 1
C 1
C 1
R U

Р
У
2
1
6
8
5
1
1
С
2

охлаждают до комнатной температуры и перемешивают 2 ч. Твердый продукт собирают и промывают смесью ацетонитрил/диэтиловый эфир и диэтиловым эфиром и сушат порошок на воздухе. МС (Cl): 370 (M+H).

ЯМР: 13.00 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.60 (dd, J=2.04, 5.73 Гц), 5.20(t, J=9.37 Гц, 2H), 4.56(t, J=9.37 Гц 2H).

Пример 5. Холиновая соль 7-Хлор-1-гидрокси-3-фенил-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-4,10-диона.

6-Хлор-2-анилин-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло-[3,4-b] хино-лин- 1,3,9-трион (1,70 г, 5,0 мМ) перемешивают в метаноле (0,85 л) и добавляют метансульфокислоту (85 мл). Желтую сuspензию нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 16 часов и охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь фильтруют (фильтрат сохраняют для использования в Примере 6) и собранные твердые продукты промывают метанолом и сушат, получая

7-хлор-4-гидрокси-3-фенил-1,2,5,10-тетрагидро пиридазино [4,5-b]хинолин-4,10-дион (0,48 г, 28%) в виде желтого порошка. Этот порошок перемешивают в метаноле и добавляют гидроокись холина (45 вес.% в метаноле, 0,5 мл), получая раствор янтарного цвета. Этот раствор концентрируют и остаток разбавляют толуолом и концентрируют. Остаток растворяют в толуоле и концентрируют два дополнительных раза и полученный твердый остаток растирают со смесью этанол/толуол (20%, 25 мл), получая кристаллический твердый продукт. Твердый продукт собирают, получая указанное в заголовке соединение (0,49 г, 78%) в виде желтого порошка, Т.пл. 253-257°C; МС (Cl): 340 (M+H).

Анализ для
 $C_{17}H_{10}ClN_3O_3 \cdot C_5H_{14}NO \cdot 0.30H_2O$:
 Рассчитано: С, 58.90; Н, 5.31; N, 12.50.
 Найдено: С, 58.88; Н, 5.18; N, 12.41.
 ЯМР: 15.00 (s, 1H, способн. к обмену), 8.22 (d, J=8.79 Гц, 1H), 7.85 (d, J= 2.01 Гц, 1H), 7.61(d, J=7.53 Гц, 2H), 7.45(t, J=7.53 Гц, 2H), 7.38-7.28 (m, 2H), 5.31 (s, 1H, способн. к обмену), 3.83 (brm, 2H), 3.39(brm, 2H), 3.10(s, 9H).

Исходный
 6-хлор-2-анилин-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пиррол о-[3,4-b] хинолин-1,3,9-трион получают следующим способом:

a.
 6-хлор-2-анилин-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пиррол о-[3,4-b]хинолин- 1,3,9-трион.
 К перемешиваемой супензии диметил 7-хлор-4-гидрокси-хинолин-2,3-дикарбоксилата (2,50 г, 8,45 мМ) в этаноле (35 мл) добавляют фенилгидразин (5,82 мл, 59,20 мМ), получая коричневый раствор. Этот раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч, за это время образуется осадок. Супензию фильтруют горячей и собранные твердые продукты промывают этанолом, получая фенилгидразиновую соль указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (2,10 г). Этот продукт перемешивают и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте (50 мл) в течение 2 ч. Полученную желтую супензию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, получая указанное

в заголовке соединение (1,70 г, 59%) в виде желтого твердого продукта, Т.пл. 397°C; МС (Cl): 340 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_{10}ClN_3O_3$:

Рассчитано: С, 60.10; Н, 2.97; N, 12.40.
 Найдено: С, 59.96; Н, 2.79; N, 12.45.

ЯМР: 13.80 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.54(s, 1H, способн. к обмену), 8.23 (d, J=8.70 Гц, 1H), 7.89 (d, J=1.89 Гц, 1H), 7.58(dd, J=1.89, 8.70 Гц, 1H), 7.18(t, J=8.01 Гц, 2H), 6.82(m, 3H).

Пример 6.

7-Хлор-4-гидрокси-2-фенил-1,2,5,10-тетрагидроокси- пиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

Фильтрат, сохраненный из Примера 5, разбавляют водой (0,80 л) и полученную рыжевато-коричневую супензию перемешивают 1 ч. Твердые продукты собирают и промывают водным метанолом (50%), получая указанное в заголовке соединение (1,20 г, 71%) в виде не совсем белого порошка, Т.пл. 347-349°C; МС (Cl): 340 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_{10}ClN_3O_3 \cdot 0.10H_2O$:

Рассчитано: С, 59.80; Н, 3.01; N, 12.30.

Найдено: С, 59.64; Н, 2.76; N, 12.27.

ЯМР: 12.8 (br s, 1H, способы, к обмену), 12.1 (br s, 1H, способы, к обмену), 8.16 (d, J=8.67 Гц, 1H), 8.06 (d, J=1.80 Гц, 1H), 7.56-7.33(m, 6H).

Пример 7.

7-Хлор-1-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-3,4,5,10-

-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-4,10-дион.

6-Хлор-2-(4-метоксианилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло [3,4-b] хинолин-1,3,9-трион (2,72 г, 7,40 мМ) перемешивают в метаноле (200 мл) и добавляют метансульфокислоту (50 мл). Рыжевато-коричневую супензию нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч, во время чего она становится желтой. Эту желтую супензию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют (фильтрат сохраняют для использования в Примере 8). Собранные твердые продукты промывают метанолом, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого порошка (1,19 г, 44%), Т.пл. 371-373°C; МС (Cl): 370 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{12}ClN_3O_4$:

Рассчитано: С, 58.50; Н, 3.27; N, 11.36.

Найдено: С, 58.30; Н, 3.41; N, 10.92.

ЯМР: 13.33 (br s, 1H, способн. к обмену), 12.47 (s, 1H, способн. к обмену), 8.30 (d, J=8.73 Гц, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.90 Гц, 2H), 3.83(s, 3H).

Исходный

6-Хлор-2-(4-метоксианилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло [3,4-b]хинолин-1,3,9-трион получают следующим способом:

a.
 6-Хлор-2-(4-метоксианилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н- пирроло-[3,4-b] хинолин-1,3,9-трион.
 К перемешиваемой супензии диметил 7-хлор-4-гидрокси-хинолин-2,3-дикарбоксилата (0,500 г, 1,69 мМ) в этаноле (17 мл) добавляют 4-метоксифенил гидразин гидрохлорид (2,07 г, 11,83 мМ). Добавляют триэтиламин (1,88 мл, 13,52 мМ) и смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 40 ч. Полученную супензию фильтруют горячей, собранные твердые продукты

С 2
1 1
5 1
8 5
1 1
6 8
5 1
R U

RU 2 1 6 8 5 1 1 C 2

холодильником 1 час и концентрируют приблизительно до 15 мл. Дальнейшее нагревание дает густую супензию, которую разбавляют этанолом (5 мл) и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником дополнительно 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, получая фенил гидразиновую соль указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. Этот продукт нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте (25 мл) в течение 2 ч и охлаждают до комнатной температуры. Фильтрация дает указанное в заголовке соединение (1,01 г, 58%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл. 368°C (разл.); МС (Cl): 351 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_{10}N_{4}O_5$:

Рассчитано: С, 58.30; Н, 2.88; N, 16.00;

Найдено: С, 58.21; Н, 3.07; N, 16.15.

ЯМР: 8.91(d, $J=2.76$ Гц, 1H), 8.60 (dd, $J=2.76$, 9.18 Гц, 1H), 8.06(d, $J=9.18$ Гц, 1H), 7.18 (t, $J=7.23$ Гц, 2H), 6.82 (m, 3H).

Пример 12.

2-Бензил-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидро-пиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

К перемешиваемой супензии диметил 7-хлор-4-гидроксихинолин-2,3-дикарбоксилата (5,00 г, 16,90 мМ) и бензилгидразин дигидрохлорида (46,15 г, 236,50 мМ) в этаноле (100 мл) добавляют триэтиламин (75,8 мл, 541,0 мМ). Смесь нагревают, получая коричневый раствор, который нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 40 ч, за это время образуется осадок. Супензию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, получая бензилгидразиновую соль указанного в заголовке соединения в виде содержащего примесь желтого твердого вещества. Многократная кристаллизация из этанольного хлористого водорода и метанола дает указанное в заголовке соединение (0,370 г, 6%) в виде белого порошка, Т.пл. 347-350°C; МС (Cl): 354 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{12}ClN_3O_3$:

Рассчитано: С, 61.10; Н, 3.42; N, 11.90;

Найдено: С, 60.68; Н, 3.61; N, 11.80.

ЯМР: 12.65 (br s, 1H, способн. к обмену), 11.93 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.15(d, $J=8.67$ Гц, 1H), 8.02(d, $J=1.83$, 1H), 7.43 (d, $J=8.55$ Гц, 1H), 7.36-7.23(m, 5H), 5.11 (s, 2H).

Пример 13.

7-Хлор-4-гидрокси-2-[2-(4-фенилпиперазино)- этил]-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

2-(Бромэтил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидро-пиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион (0,500 г, 1,35 мМ) перемешивают в диметилформамиде (10 мл) и добавляют N-фенилпиперазин (10 мл, 10,6 г, 65,5 мМ). Полученную желтую супензию нагревают до 110°C, получая прозрачный желтый раствор. Раствор нагревают 6 часов, за это время образуется осадок. Супензию охлаждают до комнатной температуры и перемешивают пять дней. Полученную желтую супензию растворяют в водном метаноле (500 мл, 50%). pH этого раствора осторожно доводят до pH 6 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты (~20 мл), что дает желтый осадок. Этую супензию перемешивают 1 ч и фильтруют, получая

указанное в заголовке соединение, загрязненное N-фенилпиперазином (0,753 г). Этот продукт перекристаллизуют из этанола (200 мл), получая указанное в заголовке соединение (0,428 г, 70%) в виде желтого порошка, Т.пл. 361-364°C; МС (Cl): 452 (M+H).

Анализ для $C_{23}H_{22}ClN_5O_5$:

Рассчитано: С, 61.10; Н, 4.91; N, 15.50;

Найдено: С, 60.72; Н, 5.06; N, 15.30.

ЯМР: 7.95(d, $J=8.67$ Гц, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.95(d, $J=8.07$ Гц, 2H), 6.78(t, $J=7.32$, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.55-2.85 (brm, 10H).

Пример 14. Холиновая соль

7-Хлор-1-гидрокси-3-(2-фенетил)-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-4,10-диона.

К перемешиваемому раствору гидроокиси натрия (9,46 г, 236,6 мМ) в этаноле (100 мл) при 45°C добавляют сульфатную соль 2-фенетилгидразина (27,6 г 118,3 мМ) наряду с дополнительным количеством этанола (50 мл). Полученную густую белую супензию перемешивают 2 ч. Твердый продукт удаляют фильтрацией и промывают этанолом (50 мл). Прозрачный объединенный фильтрат концентрируют до ~ 70 мл и добавляют диметил 7-хлор-4-

гидроксихинолин-2,3-дикарбоксилат (2,50 г, 8,45 мМ), что дает коричневый раствор. Раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 16 ч, за это время образуется желтый осадок. Супензию

фильтруют горячей и промывают этанолом (50 мл), получая 2-фенетилгидразиновую соль 7-хлор-1-гидрокси-3-(2-

фенетил)-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-4,10-диона в виде желтого порошка (2,90 г). Этот продукт нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте (50 мл) в течение 2 ч и, после охлаждения до комнатной температуры, полученную супензию фильтруют, получая смесь

7-хлор-1-гидрокси-3-(2-фенетил)-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]

хинолин-4,10-диона и соответствующего 2-замещенного фенетил изомера в виде желтого твердого продукта (2,20 г, 68%). Смесь перемешивают в метаноле (250 мл) и

растворе метил-D-глюкамина (15,0 г метил-D-глюкамина в 250 мл воды). Затем добавляют раствор холин гидроксида (9,0 мл, 50 вес.% в воде), получая раствор

насыщенного янтарного цвета. Этот раствор осторожно подкисляют до pH 9 ледяной уксусной кислотой, после чего образуется желтый осадок. После перемешивания этой желтой супензии в течение 1 ч, твердые продукты собирают и промывают последовательно водным метанолом (50%), смесью метанол/эфир и диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (свободная кислота, 1,13 г, 54%) в виде желтого порошка. Фильтрат и промывные воды собирают и сохраняют для использования в Примере 15.

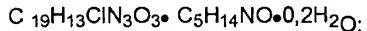
Выделенный ранее

7-хлор-1-гидрокси-3-(2-фенетил)-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-4,10-дион (1,00 г, 2,72 мМ), выделенный ранее, перемешивают в метаноле (50 мл) и добавляют раствор гидроокиси холина (1,0 мл, 45 вес. % в метаноле). Полученную супензию перемешивают и обрабатывают ультразвуком

C 2 1 6 8 5 1 1 C 2

в течение 1 ч, что дает раствор янтарного цвета. Этот раствор трижды подвергают азеотропной перегонке из смеси метанол/толуол (10%, 50 мл), получая оранжевый твердый продукт. Растирание с толуолом (50 мл), содержащим этанол (3 мл), дает свободно текущую суспензию, которую перемешивают 16 ч. Твердый продукт собирают и промывают толуолом и диэтиловым эфиром, получая рыжевато-коричневый порошок (1,19 г). Этот порошок сушат при глубоком вакууме (50 мТ) при 100°C в течение 72 ч, что дает указанное в заголовке соединение (1,00 г, 78%) в виде порошка золотистого цвета, Т.пл. 227-229°C; МС (Cl): 368 (M+H).

Анализ для



Рассчитано: С, 60.70; Н, 5.82; N, 11.81;

Найдено: С, 60.41; Н, 5.74; N, 11.68.

ЯМР: 14.86 (s, 1H, способн. к обмену), 8.17(d, J=8.82 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 6H), 5.37(br s, 1H, способн. к обмену), 4.13 (t, J=7.29, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.37(m, 2H), 3.10 (s, 9H), 3.00(t, J=7.29 Гц, 2H).

Пример 15.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-фенетил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

Фильтрат и промывные воды, сохраненные из Примера 14, подкисляют ледяной уксусной кислотой, что дает осадок. Твердые продукты собирают и промывают последовательно метанолом, водой, метанолом и диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (0,81 г, 39%) в виде светло-желтого порошка, Т.пл. 327-330°C; МС (Cl): 368 (M+H).

Анализ для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3 \bullet 0.1\text{H}_2\text{O}$:

Рассчитано: С, 61.70; Н, 3.87 N, 11.36;

Найдено: С, 61.60; Н, 3.99; N, 10.98.

ЯМР: 12.60 (v s, 1H, способн. к разлож.), 11.95 (v s, 1H, способн. к разлож.), 8.15(d, J=8.63 Гц, 1H), 8.01(d, J=1.35 Гц, 1H), 7.43(d, J=8.63 Гц, 1H), 7.33-7.22 (m, 5H), 4.11 (t, J=7.46, 2H), 2.99(t, J=7.46 Гц, 2H).

Пример 16.

7-Хлор-1-гидрокси-3-(4-хлорфенил)-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-4,10-дион.

Перемешиваемую суспензию 6-хлор-2-(4-хлоранилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-b]хинолин-1,3,9-триона (0,670 г, 1,79 мМ) в метаноле (60 мл) и метансульфокислоте (15 мл) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 3 ч и охлаждают до комнатной температуры. Смесь фильтруют (фильтрат сохраняют для использования в Примере 17) и собранные желтые твердые продукты промывают метанолом и диэтиловым эфиром, что дает указанное в заголовке соединение (0,156 г, 23%) в виде желтого порошка, Т.пл. >400°C; МС (Cl): 374 (M+H).

Анализ для $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$:

Рассчитано: С, 54.60; Н, 2.42 N, 11.23;

Найдено: С, 54.29; Н, 2.19; N, 11.20.

ЯМР: 13.40 (s, 1H, способн. к обмену), 12.54 (s, 1H, способн. к обмену), 8.30(d, J=8.79 Гц, 1H), 8.23(d, J=1.89 Гц, 1H), 7.75(d, J=6.90 Гц, 2H), 7.63 (m, 3H). Исходный 6-хлор-2-(4-хлоранилин)

-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-b]хинолин-1,3,9-трион получают как описано ниже:

6-хлор-2-(4-хлоранилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-b]хинолин-1,3,8-трион

К перемешиваемой суспензии диметил 7-хлор-4-гидрокси-хинолин-2,3-дикарбоксилата (2,50 г, 8,45 мМ) и 4-хлорфенил-гидразина (10,60 г, 59,20 мМ) в этаноле (50 мл) добавляют триэтиламин (9,43 мл), получая коричневый раствор. Этот раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 24 часа и затем охлаждают до комнатной температуры. Разбавление водой (25 мл) дает коричневый осадок. Эту суспензию перемешивают 16 ч и фильтруют, для отделения твердых продуктов, которые отбрасываются. После хранения фильтрата в течение семи дней образуется другой осадок. Этот твердый продукт собирают и промывают метанолом (50%) и диэтиловым эфиром, получая соль 4-хлорфенилгидразина, указанного в заголовке соединения, в виде коричневого порошка (1,20 г). Этот продукт нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте (25 мл) в течение 3 ч и охлаждают до комнатной температуры. Полученную оранжевую суспензию фильтруют и твердые продукты промывают ледяной уксусной кислотой и диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (0,810 г, 25%) в виде светло-оранжевого порошка, Т.пл. 399-401°C; МС (Cl): 374 (M+H).

Анализ для $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$:

Рассчитано: С, 54.60; Н, 2.42 N, 11.23;

Найдено: С, 54.29; Н, 2.61; N, 11.12.

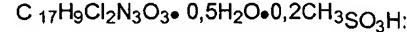
ЯМР: 13.80 (v br s, 1H, способн. к обмену), 8.67 (s, 1H, способн. к обмену), 8.22(d, J=8.67 Гц, 1H), 7.88(d, J=1.73 Гц, 1H), 7.57(d, J=1.73, 8.67 Гц, 1H), 7.21(d, J=8.79, 2H), 6.87(d, J=8.79 Гц, 2H).

Пример 17.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-хлорфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

Фильтрат, сохраненный из Примера 16, разбавляют водой (75 мл), получая белую суспензию, которую перемешивают 16 ч. Эту суспензию фильтруют и собранные твердые продукты промывают последовательно водой, водным метанолом, метанол/диэтиловым эфиром и диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (0,420 г, 63%) в виде белого твердого порошка, Т.пл. 359-360°C; МС (Cl): 374 (M+H).

Анализ для



Рассчитано: С, 51.30; Н, 2.71; N, 10.40;

Найдено: С, 51.44; Н, 2.64; N, 0.60.

ЯМР: 12.91 (br s, 1H, способн. к обмену), 12.07 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.16(d, J=8.64 Гц, 1H), 8.06(d, J=1.62 Гц, 1H), 7.63-7.46(m, 5H).

Пример 18.

7-Хлор-1-гидрокси-3-(4-метилфенил)-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-4,10-дион.

Перемешиваемую суспензию 6-хлор-2-(4-метиланилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-b]хинолин-1,3,9-триона (1,60 г, 4,53 мМ) в растворе метанола (128 мл) и метансульфокислоты (32 мл) нагревают при температуре кипения с обратным

R
U
2
1
6
8
5
1
C
2

C
2
1
6
8
5
1
C
2

холодильником 4 ч и охлаждают до комнатной температуры. Полученную желтую супензию перемешивают при комнатной температуре пять дней и затем фильтруют (фильтрат сохраняют для использования в Примере 19). Собранные твердые продукты промывают метанолом и затем диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (0,594 г, 37%) в виде желтого порошка, Т.пл. >400°C; МС (Cl): 354 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{12}ClN_3O_3 \bullet 0,4H_2O$:

Рассчитано: С, 59.89; Н, 3.57; N, 11.64;

Найдено: С, 59.47; Н, 3.14; N, 11.57.

ЯМР: 13.34(s, 1H, способн. к обмену), 12.48 (s, 1H, способн. к обмену), 8.30(d, J=8.75 Гц, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.62(d, J=8.75 Гц, 1H), 7.55(d, J= 8.01 Гц, 2H), 7.33(d, J=8.01 Гц, 2H), 2.38 (s, 3H).

Исходный

6-хлор-2-(4-метиланилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-b]хинолин-1,3,9-трион получают следующим способом:

а.

6-Хлор-2-(4-метиланилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-b]хинолин-1,3,9-трион.

К перемешиваемой супензии диметил 7-хлор- 4-гидрохинолин-2,3-дикарбоксилата (3,90 г, 13,3 мМ) и 4- метилфенилгидразин гидрохлорида (14,8 г, 93,2 мМ) в этаноле (140 мл) добавляют триэтиламин (14,8 мл, 106,4 мМ). Полученный коричневый раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 16 ч, за это время выпадает осадок. Полученную супензию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, получая соль 4-метилфенилгидразина указанного в заголовке соединения в виде серого порошка (2,30 г). Этот продукт нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте (45 мл) в течение 2 ч и охлаждают до комнатной температуры. Полученную коричневую супензию фильтруют, получая указанное в заголовке соединение (1,60 г, 34%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл. 380-382°C; МС (Cl): 354 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{12}ClN_3O_3 \bullet 0,2H_2O$:

Рассчитано: С, 60.49; Н, 3.50; N, 11.76;

Найдено: С, 60.66; Н, 3.26; N, 11.76.

ЯМР: 13.81. (v br s, 1H, способн. к обмену), 8.39(s, 1H, способн. к обмену), 8.22(d, J= 8.58 Гц, 1H), 7.89(d, J=1.97 Гц, 1H), 7.58(dd, J=1.97, 8.58 Гц, 1H), 6.98(d, J=8.28 Гц, 2H), 6.73(d, J=8.28 Гц, 2H), 2.19 (s, 3H).

Пример 19.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

Фильтрат, сохраненный в Примере 18, разбавляют водой (160 мл), получая рыжевато-коричневую супензию, которую перемешивают 3 ч. Супензию фильтруют и собранные твердые продукты промывают последовательно водой, метанол/эфиром и диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (0,855 г, 53%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл. 368-370 °C; МС (Cl): 354 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{12}ClN_3O_3 \bullet 0,2H_2O$:

Рассчитано: С, 60.50; Н, 3.50; N, 11.76;

Найдено: С, 60.52; Н, 3.23; N, 11.79.

ЯМР: 12.75 (br s, 1H, способн. к обмену),

12.00 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.15(d, J= 8.61 Гц, 1H), 8.04(d, J=1.50 Гц, 1H), 7.43(m, 3H), 7.26(d, J=8.25 Гц, 2H), 2.36 (s, 3H).

Пример 20.

7-Хлор-1-гидрокси-3-(4-изопропилфенил)-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-4,10-дион.

Перемешиваемую супензию

6-хлор-2-(4-изопропиланилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-b]хинолин-1,3,9-триона (1,13 г, 2,98 мМ) в растворе метанола (90 мл) и метансульфокислоты (23 мл) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 7 ч и охлаждают до комнатной температуры. Смесь фильтруют (фильтрат сохраняют для использования в Примере 21), собранные желтые твердые продукты промывают метанолом и диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (0,401 г, 35%) в виде желтого порошка, Т.пл. 393-394°C; МС (Cl): 382 (M+H).

Анализ для $C_{20}H_{16}ClN_3O_3 \bullet 0,2H_2O$:

Рассчитано: С, 62.33; Н, 4.29; N, 10.90;

Найдено: С, 62.16; Н, 3.98; N, 10.82.

ЯМР: 13.33 (s, 1H, способн. к обмену), 12.48 (s, 1H, способн. к обмену), 8.28(d, J=8.76 Гц, 1H), 8.22(d, J=1.77 Гц, 1H), 7.63-7.58(m, 3H), 7.40(d, J= 8.49 Гц, 2H), 2.98(септет, J=6.96 Гц, 1H), 1.25(d, J=6.96 Гц, 6H).

Исходный

6-хлор-2-(4-изопропиланилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло [3,4-b]хинолин-1,3,9-трион получают следующим способом:

а.

6-Хлор-2-(4-изопропиланилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло [3,4-b]хинолин-1,3,9-трион.

К перемешиваемой супензии диметил 7-хлор-4-гидрохинолин-2,3- дикарбоксилата (2,01 г, 6,80 мМ) и 4-изопропилфенилгидразин гидрохлорида (8,90 г, 47,6 мМ) в этаноле (72 мл) добавляют триэтиламин (7,6 мл, 54,5 мМ), получая коричневый раствор. Этот раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 16 ч, охлаждают до комнатной температуры и затем медленно добавляют к смеси хлористоводородной кислоты (12 н.,100 мл) при энергичном перемешивании, в результате чего образуется розовая супензия. Супензию фильтруют и собранные твердые продукты промывают охлажденным раствором, приготовленным смешением метанола (100 мл), соляной кислоты (100 мл, 12 н.) и льда, получая соль 4-изопропилфенилгидразина указанного в заголовке соединения в виде порошка

пурпурного цвета (1,80 г). Этот продукт нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте (15 мл) 3 ч, получая рыжевато-коричневую супензию. Супензию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Собранные твердые продукты промывают ледяной уксусной кислотой (10 мл) и диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (1,125 г, 43%) в виде рыжевато- коричневого порошка, Т.пл. 367-369 °C; МС (Cl): 382 (M+H).

Анализ для $C_{20}H_{16}ClN_3O_3 \bullet 0,1H_2O$:

Рассчитано: С, 62.60; Н, 4.26; N, 10.95;

Найдено: С, 62.60; Н, 4.35; N, 10.73.

ЯМР: 13.82 (v br s, 1H, способн. к обмену), 8.41 (s, 1H, способн. к обмену), 8.23(d, J= 8.64 Гц, 1H), 7.89(d, J=1.98 Гц,

R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2

1H), 7.61(dd, J=1.98, 8.64 Гц, 1H), 7.04(d, J=8.42 Гц, 2H), 6.74(d, J=8.42 Гц, 2H), 2.78(септет, J=6.87 Гц, 1H), 1.15(d, J=6.87 Гц, 6H).

Пример 21.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-изопропилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

Фильтрат, сохраненный в Примере 20, разбавляют водой (115 мл), получая светло-желтую суспензию, которую перемешивают 5 ч при комнатной температуре. Суспензию фильтруют и собранные твердые продукты промывают последовательно водой, водным метанолом (50%), метанол/диэтиловым эфиrom и диэтиловым эфиrom, что дает указанное в заголовке соединение (0,418 г, 37%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл. 323-326 °C; МС (Cl): 382 (M+H).

Анализ для

$C_{20}H_{16}ClN_3O_3 \bullet 0.5H_2O \bullet 0.1CH_3SO_3H$:

Рассчитано: С, 60.29; Н, 4.38; N, 10.49;
Найдено: С, 60.13; Н, 4.10; N, 10.40.

ЯМР: 12.73 (br s, 1H, способн. к обмену), 12.00 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.15(d, J= 8.70 Гц, 1H), 8.05(d, J=1.74 Гц, 1H), 7.45(m, 3H), 7.33(d, J=8.40 Гц, 2H), 2.95(септет, J=6.90 Гц, 1H), 1.24(d, J=6.90 Гц, 6H).

Пример 22.

7,9-Дихлор-1-гидрокси-2-фенил-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

6,8-Дихлор-2-анилин-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*] хинолин- 1,3,9-трион (0,60 г, 1,60 mM) перемешивают в метаноле (200 мл) и метансульфокислоту (20 мл) добавляют при охлаждении, поддерживая температуру ниже 20°C. Полученный оранжевый раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Образовавшийся за ночь осадок и оранжевую суспензию нагревают при температуре кипения в течение с обратным холодильником 1 ч. Суспензию охлаждают до комнатной температуры и оставляют стоять в течение ночи без перемешивания. Суспензию фильтруют и фильтрат медленно разбавляют водой (200 мл), получая желтую суспензию. Эту суспензию перемешивают 2 ч и твердый продукт собирают и промывают водой, водным метанолом, 50% метанол/диэтиловым эфиrom и диэтиловым эфиrom, получая указанное в заголовке соединение (0,368 г, 61%) в виде светлого рыжевато- коричневого порошка, Т.пл. 361-36°C; МС (Cl): 374 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_9Cl_2N_3O_3 \bullet 0.30H_2O$:

Рассчитано: С, 53.80; Н, 2.55 N, 11.07;
Найдено: С, 53.71; Н, 2.64; N, 10.97.

¹Н ЯМР: 12.84 (s, 1H, способн. к обмену), 11.96 (s, 1H, способн. к обмену), 8.04(d, J=2.02 Гц, 1H), 7.55-7.45(m, 5H), 7.36(t, J=6.84 Гц, 1H).

Исходный 6,

8-Дихлор-2-анилин-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло [3,4-*b*]хинолин-1,3,9-трион получают нижеописанным способом:

а.

6,8-Дихлор-2-анилин-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*] хинолин-1,3,9-трион. К перемешиваемой суспензии диметил 5,7-дихлор-4-гидроксихинолин-2,3-дикарбоксилата (3,00 г, 9,09 mM) в этаноле (42 мл) добавляют фенилгидразин (6,26 мл, 63,6 mM).

Полученный зеленый раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 16 ч, за это время образуется небольшое количество красного осадка. Этот суспензию охлаждают до комнатной температуры при перемешивании, вызывая дополнительное осаждение продукта и образование густой рыжевато-коричневой суспензии. Твердые продукты собирают и промывают этанолом (этанольные промывные воды сохраняют). Собранный твердый продукт перекристаллизовывают из этанола (1,20 л), получая фенил гидразиновую соль указанного в заголовке соединения (1,17 г) в виде рыжевато-коричневого порошка. Этот продукт перемешивают и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте (15 мл) в течение 2,5 ч и затем охлаждают до комнатной температуры при перемешивании. Полученную оранжевую суспензию фильтруют, получая указанное в заголовке соединение (0,629 г, 19%) в виде оранжевого порошка, который слегка загрязнен. Аналитический образец указанного в заголовке соединения получают из оставленных ранее этанольных промывных вод фильтрацией осадка, образовавшегося после того, как эти промывные воды стояли в течение нескольких часов. Перекристаллизация этого собранного рыжевато-коричневого порошка (0,126 г) из ледяной уксусной кислоты (2 мл) дает чистое указанное в заголовке соединение (0,083 г) в виде оранжевого порошка, Т.пл. 364-367°C; МС (Cl): 374 (M+H).

Анализ для

$C_{17}H_9Cl_2N_3O_3 \bullet 0.30H_2O \bullet 0.10CH_3CO_2H$:

Рассчитано: С, 53.60; Н, 2.61; N, 10.90;
Найдено: С, 53.49; Н, 2.77; N, 10.82.

¹Н ЯМР: 8.53 (s, 1H, способн. к обмену), 7.85(d, J=1.94 Гц, 1H), 7.65(d, J=1.94 Гц, 1H), 7.18(t, J=7.84 Гц, 2H), 6.82(d, J=7.84 Гц, 3H).

Пример 23.

7-Хлор-1-гидрокси-3-(1-нафтил)-3,4,5,10-тетрагидропиридино[4,5-*b*]хинолин-4,10-дион.

6-Хлор-2-(1-нафтиламино)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н- пирроло[3,4-*b*]хинолин-1,3,9-трион (1,30 г, 3,34 mM) перемешивают в метаноле (0,65 л) и добавляют метансульфокислоту (65 мл). Коричневую суспензию нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 16 ч, за это время твердые продукты растворяются, образуя коричневый раствор. Этот раствор охлаждают до комнатной температуры. Добавление льда (10 мл) дает рыжевато-коричневую суспензию, которую перемешивают 1,5 ч. Суспензию фильтруют (фильтрат сохраняют для использования в Примере 24) и собранные твердые продукты промывают метанолом и диэтиловым эфиrom, получая указанное в заголовке соединение (0,560 г, 43%) в виде слабо-желтого порошка, Т.пл. 374-376°C; МС (Cl): 390 (M+H).

Анализ для $C_{21}H_{12}ClN_3O_3 \bullet 0.2H_2O$:

Рассчитано: С, 64.10; Н, 3.18; N, 10.68;

Найдено: С, 63.91; Н, 3.42; N, 10.61.

¹Н ЯМР: 13.40 (s, 1H, способн. к обмену), 12.58 (s, 1H, способн. к обмену), 8.35(d, J= 8.70 Гц, 1H), 8.25(d, J=1.76 Гц, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.74-7.53 (m, 6H).

Исходный

R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2

R U

RU 2 1 6 8 5 1 C 2

6-хлор-2-(1-нафтиламино)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло [3,4-*b*] хинолин-1,3,9-трион получают как описано ниже:

а.

6-Хлор-2-(1-нафтиламино)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н- пирроло[3,4-*b*]хинолин-1,3,9-трион.

К перемешиваемой суспензии диметил-7-хлор-4-гидроксихинолин-2,3-дикарбоксилата (2,00 г, 6,80 мМ) и 1-нафтильгидразин гидрохлорида (9,26 г, 47,6 мМ) в этаноле (72 мл) добавляют триэтиламин (7,60 мл), получая коричневый раствор. После нагревания при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 дней, раствор охлаждают до комнатной температуры и разбавляют этилацетатом (0,30 л), получая рыжевато-коричневую суспензию. Эту суспензию фильтруют, удаляя твердые продукты, которые отбрасывают. Затем фильтрат выливают в этилацетат (500 мл), который промывают хлористоводородной кислотой (3 x 500 мл, 1 н.). Промытый раствор разбавляют диэтиловым эфиром (250 мл), получая рыжевато-коричневую суспензию. Твердые продукты собирают, получая 1-нафтильгидразиновую соль указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого порошка (2,09 г). Этот продукт нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте (50 мл) в течение 2 часов, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Собранные твердые продукты промывают ледяной уксусной кислотой и диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (1,44 г, 54%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл. 368°C (разложение); МС (Cl): 390 (M+H).

Анализ для $C_{21}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0,30CH_3CO_2H$:

Рассчитано: С, 63.60; Н, 3.26 N, 10.30;
Найдено: С, 63.90; Н, 3.43; N, 9.97.

1H ЯМР: 9.06 (s, 1Н, способн. к обмену), 8.27-8.22 (m, 2Н), 7.92-7.88 (m, 2Н), 7.63-7.52 (m, 3Н), 7.41(d, J=8.17 Гц, 1Н), 7.27(t, J=7.86 Гц, 1Н), 6.80(d, J=7.86 Гц, 1Н).

Пример 24.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(1-нафтил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

Фильтрат, сохраненный от Примера 23, разбавляют водой (0,75 л) и затем частично концентрируют на роторном испарителе, получая коричневую суспензию. Твердые продукты из суспензии собирают и промывают водой, метанол/диэтиловым эфиром и диэтиловым эфиром, получая коричневый порошок (0,535 г). Этот продукт нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в метаноле (23 мл) и фильтруют горячим для удаления не растворившихся твердых продуктов, которые отбрасывают. Фильтрат концентрируют досуха и растворяют с этилацетатом (20 мл). Полученную суспензию фильтруют и собранные твердые продукты промывают этилацетатом и диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (0,240 г, 18%) в виде серого порошка, Т.пл. 335-337°C; МС (Cl): 390 (M+H).

Анализ для $C_{21}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0,60 H_2O \cdot 0,40 CH_3SO_3H \cdot 0,20C_4H_{10}O \cdot 0,15C_4H_8O_2$:

Рассчитано: С, 58.60; Н, 3.88 N, 9.00;
Найдено: С, 58.37; Н, 3.53; N, 9.14.

1H ЯМР: 12.80 (br s, 1Н, способн. к

обмену), 12.1 (br s, 1Н, способн. к обмену), 8.15-8.03 (br m, 4Н), 7.67-7.50 (br m, 6Н).

Пример 25.

7-Хлор-3-(4-фторфенил)-1-гидрокси-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-4,10-дион.

Перемешиваемую суспензию

6-хлор-2-(4-фторанилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]хинолин-1,3,9-триона (1,40 г, 3,90 мМ) в растворе метанола (0,73 л) и метансульфокислоты (73 мл) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 16 ч и охлаждают до комнатной температуры. Полученную оранжевую суспензию фильтруют (фильтрат сохраняют для использования в Примере 26) и собранные твердые продукты промывают метанолом и диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (0,374 г, 27%) в виде светло-оранжевого порошка, Т.пл.

>400°C; МС (Cl): 358 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_9ClN_3O_3 \cdot H_2O$:

Рассчитано: С, 54.30; Н, 2.95; N, 11.20;
Найдено: С, 54.08; Н, 2.62; N, 10.98.

1H ЯМР: 13.38 (s, 1Н, способн. к обмену), 12.51 (s, 1Н, способн. к обмену), 8.30(d, J= 8.75 Гц, 1Н), 8.22(d, J=1.78 Гц, 1Н), 7.76-7.71 (m, 2Н), 7.63(dd, J=1.78, 8.75 Гц, 1Н), 7.40-7.35 (m, 2Н).

Исходный

6-хлор-2-(4-фторанилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло [3,4-*b*]хинолин-1,3,9-трион.

получают как описано ниже:

а.

6-Хлор-2-(4-фторанилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло [3,4-*b*]хинолин-1,3,9-трион.

К перемешиваемой суспензии

диметил-7-хлор-4-гидроксихинолин-2,3-дикарбоксилата (2,59 г, 8,79 мМ) и 4-фторфенильгидразин гидрохлорида (10,00 г, 61,5 мМ) в этаноле (48 мл) добавляют триэтиламин (9,8 мл, 70,3 мМ). Полученный коричневый раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 48 ч, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют этилацетатом (150 мл), получая белый кристаллический осадок, который удаляют фильтрацией и отбрасывают. Фильтрат промывают соляной кислотой (3 x 500 мл, 1 н.), что вызывает осаждение в этилацетатном слое. Осадок собирают и промывают последовательно этилацетат-диэтиловым эфиром и диэтиловым эфиром, получая 4-фторфенильгидразиновую соль указанного в заголовке соединения (2,14 г). Этот продукт нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте (20 мл) в течение 2 ч. После охлаждения уксусокислого раствора до комнатной температуры, образовавшийся осадок и твердые продукты собирают, получая указанное в заголовке соединение (1,48 г, 47%) в виде желтого порошка, Т.пл. 390-392 °C; МС (Cl): 358 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_9ClFN_3O_3 \cdot 0,40 H_2O$:

Рассчитано: С, 55.95; Н, 2.71 N, 11.51;
Найдено: С, 56.01; Н, 2.67; N, 11.54.

1H ЯМР: 13.78 (br s, 1Н, способн. к обмену), 8.52 (s, 1Н, способн. к обмену), 8.22(d, J=8.71 Гц, 1Н), 7.89 (d, J=2.01 Гц, 1Н), 7.58(dd, J=2.01, 8.71 Гц, 1Н), 7.05-6.98(m, 2Н), 6.89-6.85 (m, 2Н).

C 2 1 6 8 5 1 1 1 1 R U

Р У 2 1 6 8 5 1 C 2

С 2 1 6 8 5 1

Р У

Пример 26.
7-Хлор-2-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

Фильтрат, сохраненный от Примера 25, разбавляют водой (0,800 л), получая светло-зеленую суспензию, которую перемешивают 3 ч. Суспензию фильтруют и собранные твердые продукты промывают водой, метанол/диэтиловым эфиrom и диэтиловым эфиrom, получая указанное в заголовке соединение (0,910 г, 65%) в виде серого порошка, Т.пл. 353-356°C; МС (Cl): 358 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_9ClFN_3O_3$ • 2,00 H_2O •0,06 CH_3SO_3H :

Рассчитано: С, 51.30; Н, 3.34; N, 10.52;
Найдено: С, 51.58; Н, 3.00; N, 10.47.

1H ЯМР: 11.95 (br s, 1H, способн. к обмену), 12.50 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.15 (br d, $J=8.26$ Гц, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.58(br s,2H), 7.43 (br d, $J=8.26$ Гц, 1H), 7.29-7.24(br m, 2H).

Пример 27.

3-(4-Бромфенил)-7-хлор-1-гидрокси-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-4,10-дион.

Перемешиваемую суспензию 2-(4-броманилин)-6-хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]хинолин-1,3,9-триона (1,00 г, 2,39 mM) в растворе метанола (500 мл) и метансульфокислоты (50 мл) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 16 ч и охлаждают до комнатной температуры. Полученную желтую суспензию фильтруют (фильтрат сохраняют для использования в Примере 28). Собранные твердые продукты промывают метанолом и затем диэтиловым эфиrom, получая указанное в заголовке соединение (0,222 г, 22%) в виде желтого порошка, Т.пл. >400°C; МС (Cl): 420 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_9BrClN_3O_3$ • 0,30 H_2O :

Рассчитано: С, 48.15; Н, 2.28; N, 9.91;
Найдено: С, 48.15; Н, 2.36; N, 9.88.

1H ЯМР: 13.36 (s, 1H, способн. к обмену), 12.51 (s, 1H, способн. к обмену), 8.25 (d, $J=8.73$ Гц, 1H), 8.19 (d, $J=1.55$ Гц, 1H), 7.75-7.67(m, 4H), 7.60 (dd, $J=1.55$, 8.73 Гц, 1H).

Исходный

2-(4-Броманилин)-6-хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]хинолин-1,3,9-трион получают приведенным ниже способом:

а.

2-(4-Броманилин)-6-хлор-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]хинолин-1,3,9-трион.

К перемешиваемой суспензии диметил 7-хлор-4-гидроксихинолин- 2,3-дикарбоксилата (1,90 г, 6,40 mM) и 4-бромфенил гидразин гидрохлорида (10,00 г, 44,7 mM) в этаноле (35 мл) добавляют триэтиламин (7,1 мл, 51,1 mM). Полученный коричневый раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 22 ч, за это время образуется рыжевато-коричневый осадок. Этую смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, получая 4- бромфенил гидразиновую соль указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (1,69 г). Этот продукт нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте (20 мл) в течение 3 ч и охлаждают до комнатной температуры.

Полученную рыжевато-коричневую суспензию фильтруют и твердые продукты промывают ледяной уксусной кислотой и затем диэтиловым эфиrom, получая указанное в заголовке соединение (1,15 г, 43%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл. 393-394 °C; МС (Cl): 420 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_9BrClN_3O_3$ • 0,30 H_2O :

Рассчитано: С, 48.77; Н, 2.17 N,10.04;
Найдено: С, 48.52; Н, 2.26; N,10.00.

1H ЯМР: 13.84 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.71 (s, 1H, способн. к обмену), 8.23 (d, $J=8.63$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=1.98$ Гц, 1H), 7.58(dd, $J=1.98$, 8.63 Гц, 1H), 7.32 (d, $J=8.70$ Гц, 2H), 6.84(d, $J=8.70$ Гц, 2H).

Пример 28.

2-(4-Бромфенил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

Фильтрат, сохраненный от Примера 27, разбавляют водой (550 мл), получая рыжевато-коричневую суспензию, которую перемешивают 2 ч. Суспензию фильтруют и промывают последовательно водой, метанол/диэтиловым эфиrom и диэтиловым эфиrom, получая указанное в заголовке соединение (0,716 г, 72%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл. 359-361 °C; МС (Cl): 420 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_9BrClN_3O_3$ • 1,30 H_2O :

Рассчитано: С, 46.20; Н, 2.64; N, 9.51;
Найдено: С, 46.26; Н, 2.66; N, 9.37.

1H ЯМР: 12.60 (br s, 1H, способн. к обмену), 11.95 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.16 (d, $J=8.61$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=1.67$ Гц, 1H), 7.64(d, $J=8.78$ Гц, 2H), 7.55 (d, $J=8.78$ Гц, 2H), 7.43 (d, $J=8.61$ Гц, 1H).

Пример 29.

7-Хлор-1-гидрокси-3-(2-метоксифенил)-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-4,10-дион.

Перемешиваемую суспензию

6-хлор-2-(2-метоксианилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]хинолин-1,3,9-триона (1, 78 г, 4,81 mM) в растворе метанола (285 мл) и метансульфокислоты (89 мл) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 8 ч, за это время образуется рыжевато-коричневый осадок. Полученную суспензию охлаждают до комнатной температуры и перемешивают 16 ч.

Суспензию фильтруют (фильтрат сохраняют для использования в Примере 30), собранные твердые продукты промывают метанолом и диэтиловым эфиrom, получая указанное в заголовке соединение (0,889 г, 50%) в виде желтого порошка, Т.пл. 356-359°C; МС (Cl): 370 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{12}ClN_3O_4$ • 1,20 CH_3OH :

Рассчитано: С, 56.50; Н, 4.15; N, 10.30;
Найдено: С, 56.50; Н, 4.15; N,10.55.

1H ЯМР: 13.34 (s, 1H, способн. к обмену), 12.45 (s, 1H, способн. к обмену), 8.30 (d, $J=8.61$ Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.61$ Гц, 1H), 7.48 (t, $J= 8.10$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=7.46$ Гц, 1H), 7.23 (d, $J=8.10$ Гц, 1H), 7.10 (t, $J=7.46$ Гц, 1H), 3.77 (s, 3H).

Исходный

6-хлор-2-(2-метоксианилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-*b*]хинолин-1,3,9-трион готовят следующим способом:

а.

C 2 C 1 C 1 C 2

6-Хлор-2-(2-метоксианилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3, 4-*b*]хинолин-1,3,9-трион.

К перемешиваемой супензии диметил-7-хлор-4-гидрокси-хинолин-2,3-дикарбоксилата (0,218 г, 0,74 мМ) и 2-метоксифенил гидразин гидрохлорида (0,900 г, 5,20 мМ) в этаноле (4 мл) добавляют триэтиламин (0,83 мл, 51,9 мМ). Полученный коричневый раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 22 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры и в результате осаждения образуется супензия рыжевато-коричневого цвета, которую перемешивают 16 ч. Супензию фильтруют и собранный твердый продукт отбрасывают. Фильтрат разбавляют этилацетатом (50 мл) и промывают хлористоводородной кислотой (3 x 50 мл, 1 н.) и раствором соли (50 мл). Концентрация промытого раствора в токе газообразного азота дает рыжевато-коричневый порошок (0,527 г). Этот продукт нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте (5 мл) 2 ч, получая густую рыжевато-коричневую супензию. Эту супензию охлаждают до комнатной температуры и перемешивают 16 ч. Супензию фильтруют и собранные твердые продукты промывают ледяной уксусной кислотой и затем диэтиловым эфиром, получая рыжевато-коричневый порошок (0,378 г). Этот продукт перемешивают в растворе воды (5 мл) и метанола (1 мл), получая рыжевато-коричневую супензию, которую перемешивают 16 ч. Супензию фильтруют и собранные твердые продукты промывают последовательно водой, метанолом и затем диэтиловым эфиром указанное в заголовке соединение (0,126 г, 46%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл. 390°C (разл.); МС (Cl): 370 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 0.20 H_2O$:
 Рассчитано: С, 57.90; Н, 3.35; N, 11.25;
 Найдено: С, 57.92; Н, 3.48; N, 10.93.

1H ЯМР: 13.80 (br s, 1Н, способн. к обмену), 8.23 (d, J=8.67 Гц, 1Н), 7.89 (d, J=1.98 Гц, 1Н), 7.79(s, 1Н, способн. к обмену), 7.58 (dd, J=1.98, 8.67 Гц, 1Н), 6.97 (d, J=7.62 Гц, 1Н), 6.80-6.73 (m, 3Н), 3.86 (s, 3Н).

Пример 30.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-метоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

Фильтрат, сохраненный от Примера 30, разбавляют водой (600 мл), получая рыжевато-коричневую супензию, которую перемешивают при 0°C в течение 1 ч фильтруют, удаляя твердые продукты. Фильтрат частично концентрируют в токе газообразного азота, получая белую супензию. Эту супензию фильтруют и названные твердые продукты промывают водой, получая указанное в заголовке соединение (0,347 г, 19%) в виде белого порошка, Т.пл. 347-349°C; МС (Cl): 370 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 1.30 H_2O \cdot 0.10CH_3SO_3H$:
 Рассчитано: С, 54.00; Н, 3.75; N, 10.43;
 Найдено: С, 54.07; Н, 3.33; N, 10.41.

1H ЯМР: 12.68 (br s, 1Н, способн. к обмену), 12.00 (br s, 1Н, способн. к обмену), 8.16 (d, J=8.61 Гц, 1Н), 8.07 (s,

1Н), 7.48- 7.40 (m, 2Н), 7.32 (d, J= 7.59 Гц, 1Н), 7.16 (d, J=8.31, Гц, 1Н), 7.05 (t, J=7.59 Гц, 1Н), 3.75 (s, 3Н).

Пример 31.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

Раствор

7-хлор-4-гидрокси-2-(2-метоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-*b*]хинолин-1,10-диона (0,288 г, 0,78 мМ) в метансульфокислоте (5 мл) нагревают при 140 °C 7 ч и охлаждают до комнатной температуры. Коричневый раствор разбавляют водой (5 мл), что вызывает экзотермический разогрев до 80°C и выпадение осадка с образованием коричневой супензии.

Эту супензию разбавляют затем водой (10 мл) и фильтруют. Собранные твердые продукты промывают водой (25 мл) и диэтиловым эфиром, что дает коричневый твердый продукт (0,23 г). Этот продукт суспенцируют в воде (13 мл) и добавляют раствор гидрокси холина (45 вес.% в метаноле, 0,5 мл), получая коричневый раствор. Этот раствор нагревают до 50°C в течение 2 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют соляную кислоту (5 мл, 1 н.), получая серую супензию. Эту супензию фильтруют и собранные твердые продукты промывают водой и затем диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (0,225 г, 81%) в виде серого порошка, Т.пл. >400°C; МС (Cl): 356 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_{10}ClN_3O_4 \cdot 0.80 H_2O \cdot 0.10C_4H_{10}O$:
 Рассчитано: С, 55.35; Н, 3.36 N, 11.13;
 Найдено: С, 55.53; Н, 3.00; N, 10.89.

1H ЯМР: 12.68 (s, 1Н, способн. к обмену), 12.01 (s, 1Н, способн. к обмену), 9.53(5, 1Н, способн. к обмену), 8.16 (d, J=8.18 Гц, 1Н), 8.06 (s, 1Н), 7.46 (d, J=8.18, Гц, 1Н), 7.23 (m, 2Н), 6.95 (d, J=7.80 Гц, 1Н), 6.87 (t, J=7.17 Гц, 1Н).

Пример 32.

7-Хлор-4-гидрокси-3-(3-метоксифенил)-3,4,5,10-тетрагидропиридино[4,5-*b*]хинолин-4,10-дион

Перемешиваемую супензию 6-хлор-2-(3-метоксианилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н- пирроло[3,4-*b*]хинолин-1,3,9-триона (1, 85 г, 5,00 мМ) в растворе метанола (0,93 л) и метансульфокислоты (93 мл) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 16 ч, получая рыжевато-коричневую супензию. Эту супензию охлаждают до комнатной температуры и перемешивают 24 ч. Супензию фильтруют (фильтрат сохраняют для использования в Примере 33), собранные твердые продукты промывают метанолом и затем диэтиловым эфиром, что дает указанное в заголовке соединение (0,385 г, 21%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл. 393-395°C; МС (Cl): 370 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{12}ClN_3O_4 \cdot 0.50 H_2O \cdot 0.05 CH_3OH$:

Рассчитано: С, 57.00; Н, 3.50; N, 11.05;
 Найдено: С, 56.73; Н, 3.11; N, 10.98.

1H ЯМР: 13.35 (s, 1Н, способн. к обмену), 12.47 (s, 1Н, способн. к обмену), 8.28 (d, J= 8.75 Гц, 1Н), 8.20 (d, J=1.83

R U 2 1 6 8 5 1 C 2

Гц, 1Н), 7.60 (dd, J=1.83, 8.75 Гц, 1Н), 7.47-7.42 (t, J=8.06 Гц, 1Н), 7.28-7.26 (m, 2Н), 7.01 (dd, J= 1.38, 8.06 Гц, 1Н), 3.81 (s, 3Н).

Исходный

6-хлор-2-(3-метоксианилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло [3,4-*b*]хинолин-1,3,9-трион получают следующим способом:

а.

6-Хлор-2-(3-метоксианилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н- пирроло[3,4-*b*]хинолин-1,3,9-трион.

К перемешиваемой суспензии диметил-7-хлор-4-гидро-ксихинолин-2,3-дикарбоксилата (4,61 г, 15,6 мМ) и 3-метоксифенил гидразин гидрохлорида (19,10 г, 109 мМ) в этаноле (84 мл) добавляют триэтиламин (17,4 мл, 125 мМ). Полученный коричневый раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 40 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют этилацетат (430 мл) для получения рыжевато-коричневой суспензии. Эту суспензию фильтруют для удаления твердых продуктов, которые отбрасывают. Фильтрат промывают хлористоводородной кислотой (3 x 750 мл, 1 н.), что вызывает осаждение этилацетатного слоя. Этот этилацетатный раствор фильтруют, получая рыжевато-коричневый твердый продукт (0,940 г). Фильтрат сохраняют.

Объединенные хлористоводородные промывные воды повторно экстрагируют этилацетатом и эти экстракты объединяют с оставленным ранее этилацетатным фильтратом. Этот раствор концентрируют, получая твердый продукт, который растирают с диэтиловым эфиром/этилацетатом, получая рыжевато-коричневую суспензию. Эту суспензию фильтруют, что дает вторую порцию рыжевато-коричневого твердого вещества (1,60 г). Фильтрат концентрируют до твердого продукта с диэтиловым эфиром/этилацетатом, получая суспензию. Эту суспензию фильтруют, получая третий сбор рыжевато-коричневого твердого продукта (0,70 г). Твердые продукты сохраненные после вышеописанных фильтраций объединяют (3,24 г) и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте (32 мл) в течение 3 ч. Полученную суспензию охлаждают до комнатной температуры и перемешивают 16 ч. Эту суспензию фильтруют и собранные твердые продукты промывают ледяной уксусной кислотой и затем диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (1,93 г, 33%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл. 369°C (разл.); МС (Cl): 370 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{12}ClN_3O_4$ • 0,50 H₂O:

Рассчитано: С, 57.10; Н, 3.46; N, 11.10

Найдено: С, 57.21; Н, 3.53; N, 10.86.

¹Н ЯМР: 13.75 (br s, 1Н, способн. к обмену), 8.51(br s, 1Н, способн. к обмену), 8.23(d, J=8.69 Гц, 1Н), 7.89(d, J=1.87 Гц, 1Н), 5.58 (dd, J=1.87, 8.69 Гц, 1Н), 7.08 (t, J=7.96 Гц, 1Н), 6.42-6.39 (m, 3Н), 3.69 (s, 3Н).

Пример 33.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(3-метоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

Фильтрат, неиспользованный и сохраненный от Примера 32, разбавляют водой/льдом (1,0 л), получая коричневую суспензию, которую перемешивают 16 ч. Суспензию фильтруют и собранные твердые

продукты промывают водой и затем диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (1,04 г, 56%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл. 312-315 °C; МС (Cl): 370 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{12}ClN_3O_4$ • 0,20 H₂O•0,10 CH₃SO₃H:

Рассчитано: С, 56.80; Н, 3.37; N, 10.97.

Найдено: С, 56.90; Н, 3.55; N, 10.93.

¹Н ЯМР: 8.17 (d, J=8.64 Гц, 1Н), 8.06 (d, J=1.71 Гц, 1Н), 7.43 (dd, J= 1.71, 8.64 Гц, 1Н); 7.36 (t, J=8.49 Гц, 1Н), 7.15-7.12 (m, 2Н), 6.93 (d, J= 8.49 Гц, 1Н), 3.79 (s, 3Н).

Пример 34.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

Раствор

7-Хлор-4-гидрокси-2-(3-метоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-*b*]

хинолин-1,10-диона (0,600 г, 1,62 мМ) в метансульфокислоте (12 мл) нагревают при 130-140°C 3,5 ч и охлаждают до комнатной температуры. Коричневый раствор

разбавляют водой (36 мл), что вызывает экзотермическое выделение тепла и выделение осадка, образующего коричневую суспензию. Эту суспензию фильтруют и полученные твердые вещества промывают водой (50 мл) и диэтиловым эфиром, получая коричневый твердый продукт (0,447 г). Этот продукт супензируют в воде (26 мл) и добавляют раствор гидроокиси холина (45 вес.

% в метаноле, 1,5 мл), получая коричневый раствор. Этот раствор нагревают до 50°C 3 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют хлористоводородную кислоту (10 мл, 1 н.) и получают коричневую суспензию, которую фильтруют. Собранные твердые

продукты промывают водой и затем диэтиловым эфиром, получая коричневый порошок (0,302 г). Этот коричневый порошок супензируют в метаноле и полученную суспензию концентрируют до оставшегося коричневого твердого продукта. Твердый продукт супензируют в метаноле и концентрируют два дополнительных раза, получая указанное в заголовке соединение (0,260 г, 45%) в виде коричневого порошка, Т.пл. 333°C (разл.); МС (Cl): 356 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_{10}ClN_3O_4$ • 1,0 H₂O•1,40 HCl:

Рассчитано: С, 48.1; Н, 3.18; N, 9.89

Найдено: С, 48.5; Н, 3.16; N, 9.45.

¹Н ЯМР: 9.6(br s, 1Н, способн. к обмену), 8.15(br s, 1Н), 8.06(br s, 1Н), 7.46(br s, 1Н), 7.23(br s, 1Н), 6.95(br s, 1Н), 6.75(br s, 1Н).

Пример 35.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-трифторметоксифенил)-1,

2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

К перемешиваемой 3-карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-карбоновой кислоты

N-2-(4-трифторметоксифенил)- гидразида (600 мг, 1,3 мМ) в метаноле (85 мл) при температуре окружающей среды добавляют метансульфокислоту (3 мл). Реакционную смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 68 ч, за это время образуется небольшое количество осадка. Твердый продукт удаляют фильтрацией.

C 2 1 6 8 5 1 1 R U

R U 2 1 6 8 5 1 C 2

Добавляют воду (150 мл) к фильтрату, получая светлую суспензию, которую отделяют вакуумной фильтрацией и сушат над пятиокисью фосфора, получая указанное в заголовке соединение (467 мг, 84%) в виде твердого вещества персикового цвета, Т.пл. 320-322°C; МС (Cl): 424 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_9N_3O_4F_3Cl \bullet 0,8 H_2O$:

Рассчитано: С, 49.34; Н, 2.44; N, 9.59

Найдено: С, 49.01; Н, 2.10; N, 9.55.

1H ЯМР: 12.07(br s, 1H, способн. к обмену), 8.16(d, J=8.64 Гц, 1H), 8.06(5, 1H), 7.71 (d, 2H, J=8.82), 7.45-7.50 (m, 3H).

Исходный

3-карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-ка
рбоновой кислоты

N-2-(4-трифторметоксифенил)гидразид
получают следующим способом:

a.

3-Карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-к
арбоновая кислота

К перемешиваемой суспензии диметил-7-хлор-4-гидрокси-хинолин-2,3-дикарбоксилата (1,0 г, 3,38 мМ) в воде (20 мл) добавляют водный раствор гидроокси натрия (0,27 мл, 6,75 мМ). В процессе добавления суспензия растворяется. Реакционную смесь нагревают при 60°C 1 ч. По окончании этого времени реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и подкисляют концентрированной соляной кислотой. Продукт экстрагируют затем диэтиловым эфиром и диэтилацетатом. Органические экстракты сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде неочищенного твердого продукта (900 мг). Этот продукт чистят перекристаллизацией, используя систему смешанного растворителя этилацетат/гексан, что дает указанное в заголовке соединение (571 мг, 60%) в виде белого твердого вещества, Т.пл. 296°C (разл.); МС (Cl)=238(M+H).

Анализ для С $C_{12}H_8NO_5Cl \bullet 0,45 CH_3CO_2CH_2CH_3 \bullet 0,10 H_2O$:

Рассчитано: С, 51.30, Н, 3.68; N, 4.34

Найдено: С, 51.28; Н, 3.62; N, 3.97.

1H ЯМР: 8.22 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.92 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.28 (dd, J=8.7, 1.8, Гц, 1H), 3.90 (s, 3H).

b.

3-Карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-ка
рбоновой кислоты

N-2-(4-трифторметоксифенил) гидразид.

Свободное основание

4-(трифторметокси)фенилгидразина получают из хлористоводородной соли путем обработки суспендированной соли (400 мг, 1,75 мМ) в этилацетате (50 мл) 2 н. гидроокисью натрия (50 мл). Органический слой отделяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме, получая свободное основание 4-(трифторметокси)фенилгидразина (325 мг, 1,69 мМ). Этот продукт помещают в безводный тетрагидрофуран (5 мл) и охлаждают до 0°C в атмосфере азота. Одновременно, 3-карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-карбонил хлорид получают из

3-карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-ка
рбоновой кислоты (121 мг, 0,43 мМ) нагреванием при 60°C в тионилхлориде (4

мл). Через 3 часа неочищенный хлорангидрид выделяют отгонкой избытка тионил хлорида. Сырой

3-карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-карбонил хлорид (130 мг, 0,43 мМ) помещают затем в безводный тетрагидрофуран (3 мл) при температуре окружающей среды и добавляют через стеклянную трубку к раствору 4-(трифторметокси) фенил гидразина. Через 30 мин реакционную смесь выливают в 1,0 н. хлористоводородную кислоту, вызывающую осаждение. Твердый продукт выделяют, получая указанное в заголовке соединение (185 мг, 95%) в виде не совсем белого твердого вещества, Т.пл. 346-350°C; МС 456 (M+H).

1H ЯМР 12.67(3, 1H, способн. к обмену), 10.79(5, 1H, способн. к обмену), 8.37(br s, 1H, способн. к обмену), 8.13 (d, J=8.61 Гц, 1H), 7.83(d, J=1.76 Гц, 1H), 7.48(dd, J=8.61, 1.76 Гц, 1H), 7.21(d, J=8.50 Гц, 2H,), 6.94(d, J= 8.50 Гц, 2H), 3.70(s, 3H).

Пример 36.

7-Хлор-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-гидрокси-3,4,
5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-4,10-дион;

Перемешиваемый раствор

3-карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-карбоновой кислоты

N-2-(3-хлор-4-метоксифенил) гидразида (2,25 г, 5,16 мМ) в метаноле (1,13 л) и метансульфокислоте (113 мл) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч, за это время образуется коричневый осадок. Эту суспензию охлаждают до комнатной температуры, перемешивают 16 ч и фильтруют (фильтрат сохраняют для использования в Примере 37). Собранные твердые продукты промывают метанолом и затем диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (0,153 г, 7%) в виде желтого порошка, Т.пл. 395-396°C; МС (Cl): 404 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_4 \bullet 1,20 H_2O$:

Рассчитано: С, 50.70; Н, 3.17; N, 9.87

Найдено: С, 50.33; Н, 2.87; N, 9.61.

1H ЯМР: 13.36(3, 1H, способн. к обмену), 12.50(s, 1H, способн. к обмену), 8.28(d, J= 8.78 Гц, 1H), 8.22(d, J=1.74 Гц, 1H), 7.77(d, J=2.42, Гц, 1H), 7.67(dd, J= 2.42, 8.91 Гц, 1H,), 7.62(dd, J=1.74, 8.78Гц, 1H,), 7.30(d, J= 8.91 Гц, 1H), 3.94(s, 3H).

Исходный 3-

карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-ка
рбоновой кислоты

N-2-(3-хлор-4-метоксифенил)гидразид
получают приведенным ниже способом:

a. 3-Хлор-4-метоксифенилгидразин

Раствор 3-хлор-п-анизидин гидрохлорида (10 г, 52 мМ) в соляной кислоте (48 мл, 12 н) охлаждают до -10°C. К реакционной смеси медленно добавляют раствор нитрита натрия (3,56 г, 52 мМ) в воде (19,5 мл), так чтобы температура не превышала -5°C. Затем реакционную смесь перемешивают 1 ч при 0 °C. Полученный раствор соли диазония добавляют затем к охлажденному (0 °C, ледяная баня) раствору дигидрата хлорида олова. (44 г, 193 мМ) в соляной кислоте (29 мл, 12 н.) при такой скорости, чтобы температура не превышала 5°C. Образуется пурпурного цвета пенистая суспензия, и после

R U 1 6 8 5 1 1 C 2

добавления воды (20 мл), смесь перемешивают 3 ч при 0°C. Пурпурный твердый продукт отфильтровывают, промывают этилацетатом и затем добавляют водный раствор бикарбоната натрия. Образовавшуюся смесь растворяют в этилацетате и всю смесь фильтруют для отделения нерастворимых солей олова. Собранные соли олова промывают водой и этил-ацетатом. Этилацетатный слой от начальной фильтрации и этил-ацетат из промывных вод для солей олова объединяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют до получения указанного в заголовке соединения (4,49 г, 51%) в виде коричневого твердого продукта MC(Cl): 172 (M-1) ^1H ЯМР 6.94-6.90 (m, 2H), 6.71 (dd, J=2.70, 9.00 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H).

b.

3-карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-ка
рбоновой кислоты
N-2-(3-хлор-4-метоксифенил) гидразид.

К раствору 3-хлор-4-метоксифенил гидразина (4.26 г, 24.7 мМ) в 35b) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляют раствор

3-карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-ка
рбонил хлорида (3,54 г, 11,8 mM, как
получено в примере 35b) в тетрагидрофуране
(100 мл) при 0°C. Полученную желтую
сuspензию перемешивают при 0°C 30 мин и
разбавляют водой (200 мл), получая желтый
раствор. Этот раствор разбавляют затем
соляной кислотой (600 мл, 1 н.), получая
сuspензию рыжевато-коричневого цвета,
которую перемешивают 1 ч. Сuspензию
фильтруют (фильтрат сохраняют) и
собранные твердые продукты промывают
водой и затем диэтиловым эфиром, получая
указанное в заголовке соединение (2,30 г
45%) в виде порошка рыжевато-коричневого
цвета, MC(Cl): 436 (M+H), которое
использовали в ранее описанном синтезе для
7-хлор-3-

(3-хлор-4-метоксифенил)-1-гидрокси-3,4,5,10-тетрагидропири-дазино[4,5-*b*]хинолин-4,10-диона.

¹H ЯМР: 12.69 (s, 1H, способн. к обмену), 10.72 (s, 1H, способн. к обмену), 8.14 (d, J=8.50 Гц, 1H), 8.00(br s, 1H, способн. к обмену), 7.76 (s, 1H), 7.48(d, J=8.50 Гц, 1H), 7.05 (d, J=8.80 Гц, 1H), 6.98 (d, J=2.28, Гц, 1H), 6.85 (dd, J=2.28, 8.80 Гц, 1H), 3.78(s, 3H), 3.70(s, 3H).

После выдерживания в течение пяти дней наблюдается дальнейшее образование осадка в вышеупомянутом сохраненном кислотном фильтрате. Твердые продукты собирают, получая вещество (1,80 г), содержащее смесь указанного в заголовке соединения (60%). 7-хлор-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридиазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-диона (35%) и 7-хлор-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-гидрокси-3,4,5,10-тетрагидропиридиазино[4,5-*b*]хинолин-4,10-диона (5%).

- Пример 37.

7-Хлор-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-4-гидрокси-
1, 2,
5,10-тетрагидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-1,10
-дион.

Фильтрат, сохраненный от Примера 36, концентрируют приблизительно до 500 мл и разбавляют водой/льдом (1,1 л), получая

светло-зеленую суспензию, которую перемешивают 3 ч. Суспензию фильтруют и собранные твердые продукты ресуспенсируют в воде (500 мл) и перемешивают 16 ч. Этую суспензию фильтруют собранные твердые продукты последовательно промывают водой, ацетонитрил/диэтиловым эфиром и затем диэтиловым эфиrom, получая указанное в заголовке соединение (1,42 г, 68%) в виде зеленого порошка, Т.пл. 348-351°C; МС (Cl): 404 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_4 \cdot 1,20 H_2O \cdot 0,50 CH_3SO_3H$:

Рассчитано: C, 46.89; H, 3.27; N, 8.87
Найдено: C, 46.54; H, 2.96; N, 8.91.

¹H ЯМР: 12.82(br s, 1H, способн. к обмену), 12.05(br s, 1H, способн. к обмену), 8.16(d, J=9.01 Гц, 1H), 8.06(d, J=1.56 Гц, 1H), 7.64(dd, J=2.37 Гц, 1H), 7.52(dd, J=2.37, 8.89 Гц, 1H), 7.45(dd, J=1.56, 9.01 Гц, 1H), 7.23(d, 8.89 Гц, 1H), 3.91(s, 3H).

Пример 38.

7-Хлор-2-(2-метоксипирид-5-ил)-4-гидрокси-1,2-

5,10-тетрагидропиридазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

К охлажденному (ледяная баня) перемешиваемому раствору 5-гидразино-2-метоксирипидина (0,839 г, 6,03 мМ) в безводном ТГФ (40 мл) добавляют по каплям раствор 3-карбометокси-7-хлор-4-гидрокси хинолин-2-карбонилхлорида (1,67 г, 5,59 мМ) в ТГФ (40 мл). После перемешивания при 0°C в течение 3 ч реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и перемешивают дополнительно 17 ч. Реакционную смесь .. разбавляют водой/этилацетатом (30 мл/40 мл) и pH полученной смеси доводят до 4, добавляя 2 н. гидроокись натрия. Полученную смесь фильтруют и собранные органические продукты растирают затем в теплом метаноле (10 мл) и фильтруют, выделяя указанное в заголовке соединение (0,17 г, 5,7%) в виде коричневого твердого продукта, Т.пл. 235-237 °C (разл.); МС (Cl): 371 (M+H).

Анализ для C₁₇H₁₁CIN₄O₄• 1,45 H₂O:

Рассчитано: C, 51.45; H, 3.53; N, 14.12

Найдено: C, 51.26; H, 2.95; N, 14.18.

¹H ЯМР: 12.88 (br s, 1H, способн. к обмену), 12.09 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.34 (d, J= 2.24 Гц, 1H), 8.16 (d, J=7.65 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (dd, J= 8.7, 2.24 Гц, 1H), 7.46 (d, J=7.6, Гц, 1H), 6.93(d, J=8.7 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H).

Исходные

3-карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-карбонил хлорид и 5-гидразин-2-метоксиридин получают следующим способом

a.
16

После нагревания с обратным

ПОДИЛЬНИКОМ

3-карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-ка
рбоновой кислоты (1,56 г, 5,6 мМ) и тионил
хлорида (5 мл, 68,5 мМ) в метиленхлориде (12
мл) в течение 2 ч, полученный мутный раствор
концентрируют, оставляя твердые продукты,
которые снова обрабатывают ТГФ и
концентрируют, после чего остается
неочищенное указанное в заголовке
соединение (1,67 г, 100%) в виде твердого
вещества кремового цвета.

U 1 6 8 5 1 1 C 2

RUD

R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2

R U 1 6 8 5 1 1 C 2

b. 5-Гидразин-2-метоксиридин
 К перемешиваемому охлажденному раствору (-10°C) 5-амино-2-метоксиридины (5,01 г, 40,4 ММ) в концентрированной соляной кислоте (50 мл) добавляют по каплям раствор нитрита натрия (2,9 г, 42 ММ) в воде (10 мл). После перемешивания при -10 °C в течение 10 мин реакционную смесь добавляют порциями к охлажденному (-20 °C) перемешиваемому раствору дигидрата хлорида двухвалентного олова (22,9 г, 101 ММ) в концентрированной соляной кислоте (15 мл). Полученную густую смесь разбавляют водой (10 мл) и концентрированной соляной кислотой (15 мл) и продолжают перемешивание при -10°C дополнительно 1 ч. Затем смесь фильтруют и собранные твердые продукты промывают диэтиловым эфиром (три порции по 40 мл) и сушат в вакууме до получения неочищенной соли гидрохлорида (7,03 г, 125%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества розового цвета. Часть (3,97 г, 22 ММ) этого вещества суспенцируют в этилацетат/диэтиловом эфире (75 мл/25мл) и добавляют 2 н. гидроокись натрия к образовавшейся перемешиваемой суспензии до достижения pH 6,5. После перемешивания в течение 15 мин, органическую фазу отделяют и водную fazу экстрагируют дважды 50 мл порциями этилацетат/диэтиловым эфиром (1:1). Органические фазы объединяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют до получения указанного в заголовке соединения (0,839 г, 27%) в виде сырого твердого продукта, который используют без дальнейшей очистки.

Пример 39.
7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-1,10-диона.
 К перемешиваемой суспензии 7-хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(4-метокси-2- метилфенил)гидразида (3,0 мг, 7,2 ММ) и твердых продуктов (0,6 г, 1,6 ММ смеси, состоящей из 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-1,10-диона и 6-хлор-2-(4-метокси-2-метиланилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пиррол[3,4-b]хинолин-1,3,9-триона), собранных из концентрированного фильтрата, описанного в Примере 1a), ниже, в метаноле (500 мл) добавляют метансульфоновую кислоту (50 мл) и полученную перемешиваемую суспензию нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 7 ч. Образовавшийся раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляют 600 мл лед/вода, получая рыжевато-коричневую суспензию. После перемешивания в течение 2 ч, суспензию фильтруют, получая твердый продукт (2,8 г, 100%). Перекристаллизация этого вещества из кипящего метанола (500 мл) дает указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (1,7 г, 61%), Т. пл. 354-356°C.

Анализ для $C_{19}H_{14}ClN_3O_4 \cdot 1,5 H_2O \cdot 0,2 CH_3OH \cdot 0,2 (C_2H_5)_2O$:
 Рассчитано: С, 55.60; Н, 4.62; Н, 9.73
 Найдено: С, 55.25; Н, 4.35; Н, 9.60.

1Н ЯМР ($DMSO-d_6$): 12.74(br s, 1Н, способн. к обмену), 12.00(br s, 1Н, способн. к обмену), 8.16(d, $J=8.8$ Гц, 1Н), 8.06 (s, 1Н), 7.46(d, $J=8.8$ Гц, 1Н), 7.21(d, $J= 8.6$ Гц, 1Н), 6.91 (s, 1Н), 6.85(d, $J=8.6$ Гц, 1Н), 3.79 (s, 3Н), 2.08 (s, 3Н).

Исходный 7-хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(4-метокси-2-метилфенил)-гидразид получают следующим способом:

а.
7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(4-метокси-2-метилфенил)гидразид.
 4-Метокси-2-метилфенилгидразин гидрохлорид (4,7 г, 25 ММ) распределяют между диэтиловым эфиром (300 мл) и 2 н. гидроокисью натрия (50 мл). Эфирный слой отделяют и водный слой экстрагируют дополнительным количеством диэтилового эфира (300 мл). Объединенный эфирный экстракт сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют до остаточного свободного гидразина в виде желтого порошка. Этот гидразин растворяют в безводном тетрагидрофуране (180 мл). После охлаждения полученного янтарно-желтого раствора до 0°C раствор 7-хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбонил хлорида (3,0 г, 10,0 ММ) в ТГФ (90 мл) добавляют по каплям за 15 мин. По завершении добавления, полученную желтую суспензию перемешивают при 0°C в течение 30 мин и затем 2 ч при комнатной температуре. Реакцию прерывают, добавляя ~200 г воды/льда и затем 500 мл охлажденной соляной кислоты. Полученную желтую суспензию перемешивают 1 ч и желтые твердые продукты собирают фильтрацией, промывают водой, затем диэтиловым эфиром и сушат на воздухе до получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого порошка (3,3 г, 79%). Фильтрат частично концентрируют для удаления основной части ТГФ и полученную суспензию фильтруют, что дает дополнительно ~0,6 г твердого вещества, содержащего (ВДЖХ анализ) 35% 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-1,10-диона и 65% 6-хлор-2-(4-метокси-2-метиланилин)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,4-b]хинолин-1,3,9-триона.

7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбонил хлорид, используемый в Примере 39а, получают следующим способом:

б.
7-хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбонил хлорид.
 К перемешиваемой суспензии 7-хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоновой кислоты (полученной из сложного эфира) (35,0 г, 0,124 М) в свободном от спирта хлороформе (850 мл) в атмосфере азота добавляют за одну порцию тионилхлорид (60,3 г, 37 мл, 0,507 М). Полученную смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником до превращения в раствор (1,5 ч). После охлаждения до комнатной температуры раствор концентрируют, используя роторный испаритель (температура

R U 2 1 6 8 5 1 C 2

бани = 25°C), до получения рыжевато-коричневого твердого вещества. Этот продукт сушат в вакууме при комнатной температуре в течение двух дней, что дает названный в заголовке хлорангидрид (34,7 г, 93,2%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

2-Метил-4-метоксифенилгидразин гидрохлорид, использованный в Примере 39а, получают следующим способом:

c) 2-Метил-4-метоксифенилгидразин гидрохлорид.

Раствор нитрата натрия (5,60 г, 81,2 мМ) в воде (56 мл) добавляют в течение 20 мин к механически перемешиваемой суспензии 2-метил-4-метоксианилина (10,42 мл, 81,0 мМ) в смеси 12 н. HCl (60 мл) и воды (64 мл), выдерживающейся при -5°C. Темный раствор охлаждают до -15°C за 15 мин и добавляют в течение 30 мин раствор SnC₁₂•2H₂O (53,3 г, 236,2 мМ) в 12 н. HCl (36 мл), поддерживая температуру между -15 и -10°C. Розовую суспензию перемешивают 30 мин при -15°C и добавляют по каплям этанол (25 мл). Суспензию перемешивают при -15°C 3 ч и фильтруют в N₂ (газ). Фильтрация выполняется при -10°C (воронка с двойными стенками) и занимает 2 ч. Слежавшийся осадок отсасывают досуха и промывают 50% этанол/диэтиловым эфиром (200 мл) и

диэтиловым эфиром (500 мл). Твердый продукт сушат в токе N₂ (газ) 20 ч, получая хлористоводородную соль указанного в заголовке соединения (8,60 г, 56%) в виде серого порошка, Т.пл.=107 (разл.); MC (Cl): 152 (M+H).

Анализ для C₈H₁₂N₃O•HCl•H₂O:

Рассчитано: C, 46.49; H, 7.32; N, 13.55

Найдено: C, 46.46; H, 6.92; N, 13.00. 300 Гц

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 10.01 (s, 3H, способн. к обмену), 7.48 (br s, 1H, способн. к обмену), 6.94 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.77-6.74 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Пример 39(2). Альтернативный синтез 7-хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(4-метокси-2-метилфенил)гидразида приведен ниже.

4-Метокси-2-метилфенилгидразин гидрохлорид (11,38 г, 60,32 мМ) сусpendingируют в сухом тетрагидрофуране (264 мл) в атмосфере аргона и обрабатывают 2,6-лутидином (14,06 мл 120,6 мМ). Эту реакционную смесь охлаждают на ледяной бане и добавляют раствор 7-хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроинолин-2-карбонил хлорида (18,14 г, 60,32 мМ) в ТГФ (328 мл) со скоростью, позволяющей поддерживать температуру реакционной смеси при 2-5°C. После завершения добавления, реакционную смесь перемешивают 25 мин при 0-2°C и затем добавляют при перемешивании к охлаждаемой льдом 1,0 н. HCl (1300 мл). Перемешивание продолжают несколько часов, пока смесь не превратится в свободно текущую суспензию. Твердые продукты отделяют фильтрацией, промывают водой и сушат на воздухе, получая указанное в заголовке соединение (17,57 г, 70%) в виде рыжевато-коричневого твердого продукта, который циклизуют до указанного в заголовке соединения (39), используя стандартные условия.

Примечание:

2,6-ди-трет-бутилпироридин может быть использован вместо 2,6-лутидина(2,6-диметилпироридина) в приведенной выше методике.

Пример 40. N-Метил-глюкаминовая соль 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиразино[4,5-b]хинолин-1,10-диона.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)

-1,2,5,10-тетрагидропиразино[4,5-b]хинолин-1,10-дион (0,45 г, 1,17 мМ) перемешивают в метаноле (20 мл) и добавляют N-метил-D-глюкамин (0,23 г, 1,17 мМ) до получения прозрачного желтого раствора. Этот раствор концентрируют и остаток растворяют в воде (20 мл), получая желтый раствор. Этот раствор фильтруют через Gelman 0,45 μm Acrodisc и концентрируют, получая желтый остаток. Остаток растворяют с 2-пропанолом (20 мл), получая желтую суспензию. Твердые продукты собирают и промывают 2-пропанолом, получая указанное в заголовке соединение (0,20 г, 29%) в виде желтого порошка, Т.пл. 177°C (разл.).

Анализ для

C₁₉H₁₄CIN₃O₄•C₇H₁₈NO₅•1,5 H₂O:

Рассчитано: C, 51.53; H, 5.65; N, 9.24

Найдено: C, 51.17; H, 5.28; N, 8.88

300 Гц ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.33 (d, J= 8.6 Гц, 1H), 7.06(d, J=8.0 Гц, 1H), 6.76 (br m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 3H), 2.02 (s, 3H).

Пример 41.

7-Хлор-3-(4-хлор-2-метилфенил)-4-гидрокси-3,4,

5,10-тетрагидропиразино[4,5-b]хинолин-4,10-дион.

7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(4-хлор-2-метилфенил)гидразид (2,00 г, 4,76 мМ) сусpendingируют в метаноле (1,0 л) и добавляют быстрыми каплями при хорошем перемешивании метансульфокислоту (100 мл). Полученную желтую суспензию нагревают с обратным холодильником четыре дня, получая оранжевый раствор. Метанол (500 мл) отгоняют и концентрированный раствор охлаждают до комнатной температуры, получая желтую суспензию. Этую суспензию фильтруют (фильтрат сохраняют для использования в Примере 42). Собранные твердые продукты промывают метанолом и диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (0,72 г, 39%) в виде желтого порошка, Т.пл. 336-339°C; MC(Cl): 388 (M+H).

Анализ для C₁₈H₁₁Cl₂N₃O₃• 1,15 H₂O:

Рассчитано: C, 52.87; H, 3.27; N, 10.28

Найдено: C, 52.51; H, 2.87; N, 10.12

300 МГц ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 13.40 (s, 1H, способн. к обмену), 12.55 (s, 1H, способн. к обмену), 8.30 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.53(s, 1H), 7.43(s, 2H), 2.16 (s, 3H).

Пример 42.

7-Хлор-2-(4-хлор-2-метилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-

тетрагидропиразино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

Фильтрат, сохраненный от Примера 41, разбавляют водой (1,0 л) и полученному

C 2 1 1 1 6 8 5 1 1 1 1 R U

R U 2 1 6 8 5 1 C 2

C 2 1 6 8 5 1 C 2

сuspензию перемешивают 2 ч. Твердые продукты собирают, промывают водой и затем диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (0,54 г, 29%) в виде не совсем белого порошка, Т.пл. 355-357°C; MC(Cl): 388 (M+H).

Анализ для $C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_3 \bullet 0,20 H_2O$:

Рассчитано: С, 55.18; Н, 2.93; N, 10.72
Найдено: С, 55.00; Н, 2.62; N, 10.66

300 МГц 1H ЯМР (ДМСО-d₆): 12.84 (br s, 1H, способн. к обмену), 12.07 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.16 (d, J=8.6 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).

Пример 42а. Альтернативно, указанное в заголовке соединение получают следующим способом, приведенным в общем виде в Схеме 6, и в условиях, аналогичных описанным в Примере 82, где к перемешиваемой супензии 2-пирролидинокарбамид-7-хлор-4-гидрокси хинолин 3-карбоновой кислоты в ТГФ добавляют DCC. Сразу же к описанной выше супензии добавляют ТГФ раствор N-трет-бутоxи карбонил-N'-4-хлор-2-метилфенил гидразина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 4 ч. По завершении сочетания (после проверки подходящим хроматографическим способом, например, ТСХ или ВДЖХ) мочевину, являющуюся побочным продуктом, удаляют вакуумной фильтрацией. Частичная очистка с применением флэш-хроматографии и использованием 5% метанол/CH₂Cl₂ дает заданный гидразид. К гидразиду, супендиированному в ТГФ добавляют

метансульфокислоту. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч и затем выпивают в ледяную воду. Полученный осадок отделяют, сушат и растирают/обрабатывают ультразвуком с метанолом и выделяют, получая указанное в заголовке соединение.

Исходный

2-пирролидинокарбамид-7-хлор-4-гидрокси хинолин-3-карбоновую кислоту и родственные исходные продукты получают по методикам, описанным в Примере 82а и b (ниже).

Исходный

N-трет-бутоxикарбонил-N'-4-хлор-2-метилфен ил гидразин получают следующим способом:

К супензии

4-хлор-2-метилфенилгидразина (992 мг, 6,33 мМ) и карбоната калия (1,44 г, 10, 4 мМ) в насыщенном водном растворе добавляют раствор ди-третбутил бикарбоната (1,52 г, 6,96 мМ) в ТГФ (24 мл). Через 2,5 ч смесь распределяют между диэтиловым эфиром и водным слоем. Органические экстракты объединяют и промывают водой и раствором соли, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт чистят флэш колоночной хроматографией с 25% диэтиловый эфир-гексаны в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (1,56 г, 96%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, MC(Cl): 256 (M).

300 Гц 1H ЯМР (ДМСО-d₆): 8.81 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 6.55-6.62 (m, 1H), 2.09(s, 1H), 1.41 (s, 9H).

Пример 43.

7-Хлор-2-(2,4-диметилфенил)-4-гидрокси-1,

5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(2,4-диметилфенил)гидразид (3,80 г, 9,50 мМ) супендируют в метаноле (330 мл) и добавляют быстрыми каплями при хорошем перемешивании метансульфокислоту (83 мл). Полученную оранжевую супензию нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 20 ч, получая янтарного цвета раствор. Этот раствор охлаждают до комнатной температуры и добавляют по каплям воду (75 мл), получая желтую супензию, которую перемешивают 2 ч. Твердые продукты отфильтровывают и фильтрат разбавляют водой (300 мл), получая желтую супензию, которую перемешивают 20 ч. Твердые продукты собирают и промывают водой, метанол/диэтиловым эфиром, затем диэтиловым эфиром, получая неочищенное указанное в заголовке соединение (1,80 г). Перекристаллизация из метанола дает указанное соединение (0,58 г, 17%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл.=349-351 °C; MC(Cl): 368 (M+H).

Анализ для $C_{19}H_{14}Cl_2N_3O_3 \bullet H_2O \bullet 0,5 CH_3OH$:

Рассчитано: С, 56.25; Н, 4.34; N, 10.06

Найдено: С, 56.01; Н, 4.36; N, 9.90

300 МГц 1H ЯМР (ДМСО-d₆): 12.72 (br s, 1H, способн. к обмену), 12.02 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.16 (d, J=8.7 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46 (d, J= 8.7 Гц, 1H), 7.18(m, 3H), 2.33(s, 3H), 2.07 (s, 3H).

Исходный гидразид получают из соответствующего хлорангидрида, который получают из соответствующего сложного дизифира.

Пример 43а. Альтернативно, исходное соединение получают по общей методике, описанной в 42а, исключая использование соответствующего N-трет-бутоxикарбонил-N'-2,4-диметилфенилгидразина, который получают как описано в 42а, кроме 2,4-диметилфенил-гидразина, взаимодействием с ди-трет-бутилдикарбонатом.

Пример 44.

7-Хлор-2-(3,4-дигидроксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-1,10-дион (1,00 г, 2,50 мМ) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в 484) НВг (40 мл) 6 ч, получая оранжевую супензию. Нагрев убирают и супензию фильтруют, пока она еще теплая. Собранные твердые продукты промывают водой и затем диэтиловым эфиром, получая неочищенный продукт (0,94 г) в виде желтого порошка. Этот продукт перекристаллизовывают из кипящего метанола (600 мл), получая указанное в заголовке соединение (0,63 г, 68%) в виде желтого порошка, Т.пл.=269-272°C; MC(Cl): 372 (M+H).

Анализ для $C_{17}H_{10}ClN_3O_5 \bullet 0,5H_2O \bullet 0,75 CH_3OH$:

Рассчитано: С, 52.67; Н, 3.49; N, 10.38

Найдено: С, 52.66; Н, 3.64; N, 10.14

300 МГц 1H ЯМР (ДМСО-d₆): 12.67(br s,

Р У
2 1 6 8 5 1
С 2

1Н, способн. к обмену), 11.97(br s, 1Н, способн. к обмену), 9,19(br s, 1Н, способн. к обмену), 9,10(br s, 1Н, способн. к обмену), 8,15 (d, J=8.3 Гц, 1Н), 8,04 (s, 1Н), 7,44 (d, J=8.3 Гц, 1Н), 6,89-6,73(m, 3Н).

Исходный

7-Хлор-4-гидрокси-2-(3,4-диметоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропириазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион получают как описано в Примере 45.

Пример 45.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(3,4-диметоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропириазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбонил хлорид (7,00 г, 23,3 мМ) растворяют в тетрагидрофуране (210 мл) и добавляют по каплям за 20 мин к охлажденному (0°C) раствору 3,4-диметоксифенилгидразина (9,80 г, 58,3 мМ) в тетрагидрофуране (420 мл) при перемешивании. Полученную коричневую суспензию перемешивают при 0°C 30 мин и 2 ч при комнатной температуре. Кашицу лед/вода (450 мл) добавляют к реакционной смеси и впоследствии 1 н. HCl (1,2 л) и коричневую суспензию перемешивают 1 ч. Твердые продукты отделяют фильтрацией и промывают водой и затем диэтиловым эфиром до получения 7-хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроксихиноли-н-2-карбоновой кислоты

N-2-(2,4-диметоксифенил) гидразида (15 г, влаж.). Объединенный фильтрат и промывные воды частично концентрируют, удаляя ТГФ, в результате чего образуется осадок. Этот осадок собирают и промывают водой, затем диэтиловым эфиром, получая сырой продукт - указанное в заголовке соединение (2,00 г). Перекристаллизация этого сырого продукта из кипящего метанола (500 мл) дает указанное в заголовке соединение (0,98 г, 10%) в виде рыжевато-коричневого порошка, Т.пл.=334-336 °C; MC(Cl): 400 (M+H).

Анализ для C₁₉H₁₄ClN₃O₅• CH₃OH:

Рассчитано: С, 55.63; Н, 4.20; N, 9.73

Найдено: С, 55.27; Н, 4.31; N, 9.56

300 МГц ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 12.75 (s, 1Н, способн. к обмену), 12.01 (s, 1Н, способн. к обмену), 8.16 (d, J=8.6 Гц, 1Н), 8.05 (s, 1Н), 7.45 (d, J=8.6 Гц, 1Н), 7.13(s, 1Н), 7.03 (s, 2Н), 3.80(s, 3Н), 3.76 (s, 3Н).

Пример 46.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-метилтиоэтил)-1,2,5,10-тетрагидропириазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

К суспензии тиометоксида натрия (230 мг, 3,2 мМ) в диметилформамиде (20 мл), добавляют за один прием 2-(2-бромэтил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропириазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион (0,4 г, 1,08 мМ, полученный в Примере 4а заявки N 37811) в виде сухого порошка. Смесь нагревают до слабого кипения около трех часов. В это время нагрев удаляют и реакционную смесь выливают в охлажденную льдом 1,2 н. HCl (100 мл) и перемешивают около 1 ч. Полученный осадок отделяют вакуумной фильтрацией и промывают водой и диэтиловым эфиром, затем сушат в вакууме при 50°C, получая 330 мг (91%) указанного в

заголовке соединения в виде не совсем белого порошка, Т.пл.=275-277°C; MC(Cl): 338 (M+H).

Анализ для C₁₄H₁₂ClN₃O₃S:

Рассчитано: С, 49.78; Н, 3.58 N, 12.44

Найдено: С, 49.73; Н, 3.73; N, 12.30

ЯМР: 2.11(s, 3Н), 2.79(t, 2Н, J= 7.13 Гц), 4.09(t, 2Н, J=7.08 Гц), 7.42(dd, 1Н, J=8.59, 1.6 Гц), 8.57(d, 1Н, J=1.77 Гц), 8.13 (d, 1Н J=8.64 Гц,), 11.8 (br s, 1Н), 12.64(br s, 1Н).

Пример 47. 7,9-Дихлор-2-(2,

4-диметилфенил)-4-гидрокси-1, 2,5,10-тетрагидропириазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дион.

К перемешиваемой суспензии 5,7-дихлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоновой кислоты

N-2-(2,4-диметилфенил) гидразида (3,60 г, 8,31 мМ) в метаноле (151 мл) медленно добавляют метансульфокислоту (7,2 мл) и полученную смесь нагревают до температуры кипения. После 2 ч нагревания при температуре кипения с обратным холодильником, реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и затем фильтруют, для отделения осажденных твердых продуктов. Фильтрат разбавляют водой (150 мл), в результате чего выпадает белый осадок. Эту смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и твердые продукты собирают фильтрацией, затем промывают водой и диэтиловым эфиром и сушат на воздухе, получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (2,78 г, 84%), Т.пл. 335-336 °C; MC(Cl): 402 (M+H).

Анализ для C₁₉H₁₃Cl₂N₃O₃• 0.2 H₂O:

Рассчитано: С, 56.25; Н, 3.37; N, 10.09

Найдено: С, 56.23; Н, 3.33; N, 10.35

ЯМР: 12.73 (br s, 1Н, способн. к обмену), 11.92 (br s, 1Н, способн. к обмену), 8.03(s, 1Н), 7.51 (s, 1Н), 7.17-7.08 (m, 3Н), 2.32 (s, 1Н), 2.06 (s, 1Н).

Исходный

5,7-дихлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидро-ксихинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(2,4-диметилфенил) гидразид получают следующим способом:

а)

3-Карбометокси-5,7-дихлор-4-гидроксихинолин-2-карбоновая кислота.

К перемешиваемой суспензии диметил 5,7-дихлор-4-гидроксихинолин-2,3-дикарбоксилата (4,0 г, 12,2 мМ) в воде (72 мл) добавляют водный раствор гидроксида натрия (0,97 г, 24,2 мМ в 22 мл воды). Твердые продукты сразу же растворяются и полученный раствор нагревают при 55°C 30 мин. Реакционную смесь затем медленно охлаждают до 20°C и подкисляют добавлением 6 н. соляной кислоты (4 мл), поддерживая при этом температуру ниже 20°C. Образуется осадок, и после перемешивания суспензии в течение 2 ч, смесь фильтруют, собранные твердые продукты промывают последовательно водой, этанол/метанолом и диэтиловым эфиром. Сушка на воздухе дает указанное соединение (2,82 г, 74%) в виде рыжевато-коричневого твердого продукта. Аналитический образец указанного в заголовке соединения получают перекристаллизацией небольшой порции выделенного твердого вещества из этилацетата до получения

C 2
1 6 8 5 1
C 2

R U
2 1 6 8 5 1 C 2

рыжевато-коричневого твердого продукта, Т.пл. 339-340°C;
 Анализ для $C_{12}H_7Cl_2N_3O_5N$:
 Рассчитано: С, 45.6; Н, 2.23; N, 4.43
 Найдено: С, 45.78; Н, 2.43; N, 4.52
 1H ЯМР (MeOD): 7.82 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.44(d, J=2.0 Гц 1H), 3.86 (s, 3H).
 b)
 3-Карбометокси-5,7-дихлор-4-гидроксихинолин-2-карбонил хлорид.
 Тионилхлорид (1,50 г, 12,6 мМ) добавляют к перемешиваемой суспензии 3-карбометокси-5,7-дихлор-4-гидроксихинолин-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 3,17 мМ) в свободном от этанола хлороформе (25 мл). Полученную суспензию нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 5 часов, в результате чего образуется раствор. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и затем концентрируют, получая в остатке названный в заголовке хлорангидрид (0,88 г, 83%) в виде рыжевато-коричневого твердого продукта. Этот продукт используют как есть для получения гидразида кислоты.

c)
 5,7-Дихлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(2,4-диметилфенил)гидразид.

3-Карбометокси-5,7-дихлор-4-гидроксихинолин-2-карбонил хлорид (3,65 г, 11,0 мМ) растворяют в тетрагидрофуране (274 мл) и добавляют по каплям к охлажденному (0 °C) раствору 2,4-диметилфенилгидразина (3,13 г, 23,0 мМ) в тетрагидрофuran (172 мл) при перемешивании. Медленно образуется коричнево-красная суспензия и полученную смесь перемешивают при 0°C 30 мин. Реакцию прерывают добавлением охлажденной воды (223 мл) и последующим добавлением 1 н. НС1 (669 мл). Полученную смесь перемешивают 1 ч, затем фильтруют для отделения осадившихся твердых веществ. Собранные твердые продукты промывают водой и затем диэтиловым эфиrom, получая, после сушки на воздухе, указанное в заголовке соединение (3,60 г, 76%) в виде белого порошка, МС(Cl): 434 (M+H).

1H ЯМР (ДМСО-d₆): 12.55 (br s, 1H, способн. к обмену), 10.67 (br s, 1H, способн. к обмену), 7.76 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.54(d, J=1.6 Гц, 1H), 7.19(br s, способн. к обмену 1H), 6.91-6.76 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.19 (s, 6H).

Пример 48.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиразино[4,5-b]хинолин-1,10-диона натриевая соль.

К перемешиваемой суспензии 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиразино[4,5-b]хинолин-1,10-диона (1,19 г, 2,50 мМ) в метаноле (50 мл) добавляют метансульфокислоту (2,4 мл) и полученную смесь нагревают при температуре кипения в течение с обратным холодильником 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтруют и собранные твердые продукты промывают диэтиловым эфиrom и сушат на воздухе, получая 900 мг продукта, который сохраняют для дальнейшей очистки. Фильтрат разбавляют равным объемом воды и, после перемешивания в течение 30 мин, полученную суспензию фильтруют, собранные твердые продукты промывают водой и диэтиловым эфиrom и сушат на воздухе, получая указанное в заголовке соединение (151,8 мг) в форме свободной кислоты. Твердые продукты (900 мг), которые были первоначально собраны и сохранены, перекристаллизуют путем растворения в горячей смеси метанола (3,8 л) и метансульфокислоты (63 мл) и затем дают охладиться до комнатной температуры.

указанное в заголовке соединение (1,64 г, 78%) в виде желтого порошка, Т.пл. 356 (разл.).

Анализ для $C_{19}H_{13}ClN_3O_4$ • 1,0 Na • 0,02
 $(CH_3)_2CHONa$ • 1,8 H₂O.:
 Рассчитано: С, 52.10; Н, 3.84; N, 9.56
 Найдено: С, 52.10; Н, 3.71; N, 9.40
 1H ЯМР (ДМСО-d₆): 8.15-8.17 (m, 2H), 7.31 (dd, J=8.7, 2.0 Гц, 1H), 7.11(d, J=8.4 Гц, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

Пример 49. Холиновая соль 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиразино[4,5-b]хинолин-1,10-диона.

К перемешиваемой суспензии 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиразино[4,5-b]хинолин-1,10-диона (400 мг, 1,03 мМ) в метаноле (4 мл) добавляют холин гидрохлорид (45% по весу в метаноле, 295,6 ультра-л, 1,03 мМ). После непродолжительной обработки ультразвуком, все твердые продукты растворяются и полученный раствор пропускают через Gelman Glass Acrodisc фильтр (0,45 ультра-м) наряду с дополнительным, количеством метанола (8 мл). Фильтрат концентрируют досуха и оставшееся масло перемешивают с изопропанолом (15 мл) и этанолом (8 мл), что вызывает кристаллизацию. Твердые продукты собирают и сушат в вакууме при 100°C в течение ночи, получая указанное в заголовке соединение (411 г, 81%) в виде желтого твердого продукта, Т.пл. 229-230°C.

Анализ для $C_{19}H_{13}ClN_3O_4$ • $C_5H_{14}NO$ • 1,1 H₂O:

Рассчитано: С, 56.88; Н, 5.81; N, 11.06
 Найдено: С, 56.91; Н, 5.47, N, 10.98
 1H ЯМР (ДМСО-d₆): 8.09-8.12 (m, 2H), 7.31 (dd, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.07(d, J= 8.5 Гц, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.37-3.40 (m, 2H), 3.09 (s, 9H), 2.04 (2, 3H).

Пример 50. Холиновая соль 2-(4-бензилоксифенил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиразино[4,5-b]хинолин-1,10-диона

К перемешиваемой суспензии 7-хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(4-бензилоксифенил)гидразида (1,19 г, 2,50 мМ) в метаноле (50 мл) добавляют метансульфокислоту (2,4 мл) и полученную смесь нагревают при температуре кипения в течение с обратным холодильником 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтруют и собранные твердые продукты промывают диэтиловым эфиrom и сушат на воздухе, получая 900 мг продукта, который сохраняют для дальнейшей очистки. Фильтрат разбавляют равным объемом воды и, после перемешивания в течение 30 мин, полученную суспензию фильтруют, собранные твердые продукты промывают водой и диэтиловым эфиrom и сушат на воздухе, получая указанное в заголовке соединение (151,8 мг) в форме свободной кислоты. Твердые продукты (900 мг), которые были первоначально собраны и сохранены, перекристаллизуют путем растворения в горячей смеси метанола (3,8 л) и метансульфокислоты (63 мл) и затем дают охладиться до комнатной температуры.

C 2
1 1 5 1 1 8 5 1 6 1 1 R U

Р У 2 1 6 8 5 1 1 С 2

Полученную суспензию фильтруют для удаления осадка и фильтрат разбавляют равным объемом воды и перемешивают в течение ночи. Образовавшийся в результате осадок собирают, промывают водой диэтиловым эфиром и затем сушат на воздухе, получая указанное в заголовке соединение (422,2 мг) в форме свободной кислоты (общий объединенный выход указанного в заголовке соединения в виде свободной кислоты: 574 мг, 52%); МС(Сl): 446 (M+H).

300 МГц ^1H ЯМР (ДМСО-d₆): 12.71 (br s, 1H, способн. к обмену), 11.98 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.14 (d, J=8.6 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.47-7.32 (m, 9H), 7.07(d, J=8.9 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H).

К перемешиваемой суспензии 2-(4-бензилоксифенил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-диона (515 мг, 1,16 мМ) в метаноле (77 мл) добавляют гидроокись холина (45% по весу в метаноле, 0,36 мл, 1,28 мМ). Полученную смесь фильтруют для отделения небольшого количества мелких твердых частиц и фильтрат концентрируют, получая в остатке масло. Этот остаток разбавляют смесью толуол/этанол (70 мл/20 мл) и концентрируют. Остаток разбавляют окончательно порцией толуола (70 мл) и концентрируют, получая холиновую соль указанного в заголовке соединения (640 мг, 99%) в виде желто-зеленого твердого продукта, Т.пл. 304-306°C; МС (FAB); 446 (M+1). 444 (M-1).

Анализ для C₂₄H₁₆ClN₃O₄• 0,5 H₂O•1,0 OC₅H₁₄NO:

Рассчитано: C, 61.95; H, 5.43 N, 9.89

Найдено: C, 62.31; H, 5.59, N, 10.02

300 МГц ^1H ЯМР (ДМСО-d₆): 8.11-8.09 (m, 2H), 7.48-7.28(m, 8H), 7.00 (d, J=8.88, Гц, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.09 (br s, 9H).

а)

7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(4-бензилоксифенил)гидразид.

7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(4-бензилоксифенил)гидразид, использованный в Примере 50, получают согласно способу, использованному в Примере 41, за тем исключением, что используют 4-бензилоксифенилгидразин вместо 4-хлор-2-метилфенилгидразина.

Пример 51.

7-Хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

К перемешиваемой суспензии 7-хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(2,4-дихлорфенил)гидразида (3,00 г, 6,81 мМ) в метаноле (1500 мл) добавляют метансульфокислоту (150 мл). Полученную суспензию нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 9 дней и образовавшийся раствор затем охлаждают до температуры окружающей среды и концентрируют до половины первоначального объема, используя роторный испаритель. Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре 30 мин и фильтруют для отделения твердых продуктов. Фильтрат

разбавляют равным объемом воды, после чего образуется осадок. Эту смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи и затем фильтруют. Собранные твердые продукты промывают диэтиловым эфиром и затем суспендируют в метаноле (500 мл) и обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин. Полученную смесь фильтруют для отделения твердых продуктов и фильтрат концентрируют. Остаток суспендируют в диэтиловом эфире и фильтруют. Собранные твердые продукты промывают водой и диэтиловым эфиром и затем сушат на воздухе, получая указанное в заголовке соединение (198,5 г, 7%) в виде желтого твердого продукта, Т.пл. 360-361°C; МС (Cl); 408 (M+1).

Анализ для C₁₇H₈ClN₃O₃• 0,2 H₂O•0,10 CH₃SO₃H:

Рассчитано: C, 49.02; H, 2.35; N, 9.75

Найдено: C, 48.69; H, 2.10; N, 9.96

300 МГц ^1H ЯМР (ДМСО-d₆): 12.99 (br s, 1H, способн. к обмену), 12.12 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.15 (d, J=8.67 Гц, 1H), 8.07 (d, J=1.23 Гц, 1H), 7.85 (d, J=1.02 Гц, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.47(dd, J=1.61, 8.63 Гц 1H).

а)

7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(2,4-дихлорфенил)гидразида

7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(2,4-дихлорфенил)гидразид,

использованный в Примере 51, получают по способу, использованному в Примере 41а), за тем исключением, что 2,4-дихлорфенилгидразин используют вместо 4-хлор-2-метилфенилгидразина.

Пример 52.

7-Хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-1-гидрокси-3,4,5,1-0-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-4,10-дион

К перемешиваемой суспензии 7-хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-

дигидроинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(2,4-дихлорфенил) гидразида (1,28 г, 2,92 мМ) в метаноле (645 мл) добавляют метансульфокислоту (65 мл). Полученную суспензию нагревают при температуре

кипения с обратным холодильником 10 дней и образовавшийся раствор охлаждают до температуры окружающей среды, в результате чего выпадает осадок. Смесь фильтруют, отделяя твердые продукты, и фильтрат разбавляют водой (300 мл) до образования другого осадка. Этот осадок собирают и сушат, получая указанное в заголовке соединение (266,5 мг, 22%) в виде желтого твердого вещества, Т.пл. 342-343°C; МС (Cl); 408 (M+1).

Анализ для C₁₇H₈ClN₃O₃• 0,10 CH₃SO₃H•0,2 H₂O:

Рассчитано: C, 48.73; H, 2.16; N, 9.95

Найдено: C, 48.69; H, 2.10; N, 9.96

300 МГц ^1H ЯМР (ДМСО-d₆): 13.50 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.29 (d, J= 8.76 Гц, 1H), 8.19 (d, J=1.26 Гц, 1H), 7.92 (d, J=1.71 Гц, 1H), 7.70-7.61 (m, 3H).

а)

7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроинолин-2-карбоновой кислоты N-2-(2,4-дихлорфенил)гидразид.

7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигид

C 2

1 1

5 1

6 1

R

R
U
2
1
6
8
5
1
C
2

C
2
1
6
8
5
1
1
C
2

рохинолин-2-карбоновой кислоты
N-2-(2,4-дихлорфенил)гидразид,
использованный в Примере 52, получают по
способу, использованному в Примере 51.

Пример 53.

7-Хлор-4-гидрокси-2-[2-(4-метоксианилин)
этил]
-1,2,5,10-тетрагидропириазино[4,5-*b*]хинолин-
1,10-дион.

2-(2-Бромэтил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-
тетрагидропириазино [4,5-*b*]
хинолин-1,10-дион (1,00 г, 2,7 мМ),
полученный в Примере 4а и п-анизидин (1,33
г, 10,8 мМ) перемешивают и нагревают при
температуре кипения с обратным
холодильником в ДМФ (20 мл) в течение 1,5 ч,
получая коричневый раствор. Раствор
охлаждают до комнатной температуры и добавляют диэтиловым эфиром (80 мл), получая темную супензию. Супензию перемешивают два часа и фильтруют. Собранные твердые продукты промывают диэтиловым эфиром (150 мл), получая указанное в заголовке соединение в виде рыжевато-коричневого порошка (1,17 г, 60%) Т.пл. 239-241°C; МС (Cl): 413.

Анализ для C₂₀H₁₇ClN₄O₄•HBr • 3,0
C₃H₇NO•0,5 H₂O:

Рассчитано: C, 48.24; H, 5.58; N, 13.58

Найдено: C, 47.80; H, 5.20; N, 13.93

300 МГц ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 8.14 (d,
J=8.7 Гц, 1H), 8.09 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.35
(d, J= 8.7 Гц, 1H), 6.75 (d, J=8.9, Гц, 2H),
6.58 (d, J=8.9 Гц, 2H), 3.96 (t, J=6.8 Гц,
2H), 3.62 (s, 3H), 3.27 (t, J=6.8 Гц, 2H).

Пример 54.

7-Хлор-2-(3-хлор-4-гидроксифенил)-4-гидрокси
-1,
2,5,10-тетрагидропириазино[4,5-*b*]хинолин-1,1
0-дион.

7-Хлор-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-4-гидрок
си-1,2,5,10-
тетрагидропириазино[4,5-*b*]хинолин-1,10-дио
н (получен ранее в Примере 37, 1,00 г, 2,47
мМ) перемешивают в метансульфокислоте (20
мл), получая черный раствор. Этот раствор
нагревают при 145°C 6 ч и охлаждают до
комнатной температуры. Добавляя воду (60
мл) до получения рыжевато-коричневой
супензии, которую перемешивают 3 ч и
фильтруют. Собранные твердые продукты
промывают водой и диэтиловым эфиром,
получая указанное в заголовке соединение в
виде порошка золотистого цвета (0,98 г,
76%), Т.пл. 350-353°C; МС (Cl): 390.

Анализ для C₁₇H₉Cl₂N₃O₄• H₂O • 1,2
CH₃SO₃H

Рассчитано: C, 41.76; H, 3.04; N, 8.02

Найдено: C, 41.74; H, 2.76; N, 7.68

300 МГц ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 8.15 (d,
J=8.5, Гц, 1H), 8.05 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.53
(d, J=2.2 Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.5 Гц, 1H),
7.33 (dd, J=2.2, 8.7 Гц, 1H), 7.03 (d, J=8.7
Гц, 2H).

Пример 55.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-гидрокси-2-метилфени
л)-
1,2,5,10-тетрагидропириазино[4,5-*b*]хинолин-1
,10-дион.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфе
нил)-1,2,5,10- тетрагидропириазино[4,5-*b*]
хинолин-1,10-дион (1,00 г, 2,61 мМ)
перемешивают в метансульфокислоте (10 мл),

получая коричневый раствор. Этот раствор
нагревают при 150°C 3 ч и охлаждают до
комнатной температуры. Охлажденный
раствор добавляют по каплям к воде (50 мл)
при перемешивании, получая серую
сuspензию, которую перемешивают 20 ч и
фильтруют. Собранные твердые продукты
промывают водой и затем сушепендируют в
воде (50 мл). К этой супензии добавляют
раствор гидроокиси холина (2 мл, 45 вес.% в
метаноле), который растворяя твердые
продукты дает коричневый раствор. Этот
раствор нагревают при температуре кипения с
обратным холодильником 1 ч, вносят
дополнительное количество раствора
гидроокиси холина (2 мл) и раствор нагревают
при температуре кипения с обратным
холодильником 3 ч. Раствор охлаждают до
комнатной температуры и подкисляют до pH 1
1 н. HCl, получая коричневую супензию.
Супензию фильтруют и собранные твердые
продукты промывают водой, получая
коричневое твердое вещество. Несколько
перекристаллизацией из горячего метанола
дают указанное в заголовке соединение в виде
совсем белого порошка (0,35 г, 36%), Т.пл.
287 °C (разл.); МС (Cl): 370.

Анализ для C₁₈H₁₂ClN₃O₄• H₂O • 0,7
CH₃OH:

Рассчитано: C, 54.75; H, 4.13; N, 10.24

Найдено: C, 54.75; H, 3.87; N, 10.18

300 МГц ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 12.60 (бр
s, 1H, способн. к обмену), 12.00 (бр s, 1H,
способн. к обмену), 9.55 (бр s, 1H, способн.
к обмену), 8.16 (d, J= 8.6, Гц, 1H), 8.06
(s, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.07 (d,
J=8.4 Гц, 1H), 6.70(s, 1H), 6.66 (d, J=8.4
Гц, 1H), 2.00 (s, 3H).

Пример 56.

7-Хлор-2-(4-хлор-2-метилфенил)-4-гидрокси-1,
2,
5,10-тетрагидропириазино[4,5-*b*]хинолин-1,10
-дион.

Представлен альтернативный синтез этого
соединения, описанного ранее в Примере 42.
3-Бензил-7-хлор-2-(4-хлор-2-метилфенил)-
1,2,3,4,5,10-гексагидропириазино[4,5-*b*]
хинолин-1, 4,10- трион, 0,61 г, 1,28 мМ)
перемешивают в метансульфокислоте (12 мл),
получая вязкий раствор янтарного цвета. Этот
раствор нагревают при 45°C 6,5 ч, получая
супензию цвета зеленого порошка, которую
охлаждают до комнатной температуры.
Добавляют лед (50 мл) при перемешивании,
получая светло-зеленую супензию, которую
фильтруют. Собранные твердые продукты
промывают водой и диэтиловым эфиром,
получая серый порошок (0,49 г). Часть этого
порошка (0,36 г) перемешивают в метаноле и
добавляют раствор гидроокиси холина (2 мл,
1M). Большинство твердых продуктов
растворяется и смесь фильтруют, удаляя
нерасторимые вещества. Профильтрованный
раствор подкисляют до pH 1 с помощью 1 н.
HCl, получая рыжевато-коричневую
супензию. Метанол (2 мл) удаляют в токе
газобразного N₂ и супензию фильтруют.
Собранные твердые продукты промывают
водой и диэтиловым эфиром, получая
указанное в заголовке соединение в виде не
совсем белого порошка (0,30 г, 82%),
идентифицированного как вещество,
полученное ранее в Примере 42. Исходный
3-бензил-7-хлор-2-(4-хлор-2-метилфенил)-

R C R C

1,2,3,4,5,10-гексагидропиридиазино[4,5-*b*]хинолин-1, 4,10-трион получают следующим способом:

а) 2-Бензилиден-1-(4-хлор-2-метилфенил) гидразин.

К перемешиваемой суспензии 4-хлор-2-метилфенилгидразин гидрохлорида (1,00 г, 5,18 мМ) в этаноле (15 мл) добавляют бензальдегид (0,66 г, 6,22 мМ) и ацетат натрия (0,51 г, 6,2 мМ). После перемешивания полученной смеси в течение 3 ч при комнатной температуре, добавляют дополнительное количество бензальдегида (0,11 г, 1,3 мМ) и перемешивание продолжают 30 мин. Реакционную смесь выливают в воду и образующуюся смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные экстракты сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют до остаточного желтого масла (1,71 г), содержащего указанное в заголовке соединение, смешанное с дигидроизопропионатом ацеталием бензальдегида. Ацеталь отгоняют нагреванием (70°C) смеси в глубоком вакууме. Остаток представляет чистое указанное в заголовке соединение (1,23 г, 97%) в виде оранжевого твердого вещества, которое используют как оно есть в следующей стадии

300 МГц 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, $J=6.3$ Гц, 1H), 7.42-7.26 (m, 4H), 7.16 (dd, $J=2.5$, 6.0 Гц, 1H), 7.06 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 2.21 (s, 3H).

б)

1-Бензил-2-(4-хлор-2-метилфенил)гидразин.

К перемешиваемому раствору 2-бензилиден-1-(4-хлор-2-метилфенил) гидразина (2,40 г, 9,81 мМ) в безводном тетрагидрофуране (43 мл) добавляют по каплям раствор борана в тетрагидрофуране (4,6 мл, 1М раствора, 4,6 мМ). Выделение газа наблюдается в процессе добавления и после него. По завершении добавления реакционную смесь перемешивают 20 мин при комнатной температуре и затем тщательно насыщают газообразным хлористым водородом при комнатной температуре. Постепенно, по мере добавления газообразного HCl к реакционной смеси образуется белый осадок. После добавления HCl реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин и затем реакцию прерывают осторожным добавлением по каплям последовательно воды (150 мл) и 10% соляной кислоты (5 мл). Полученный раствор концентрируют для удаления основного количества тетрагидрофурана. Среду в оставшейся смеси делают щелочной, добавляя твердый карбонат калия, и затем экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют до остаточного бледно-желтого масла (2,38 г). Этот продукт подвергают фланш-хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента гексан/диэтиловый эфир (3:1). Фракции, содержащие заданный продукт, объединяют и концентрируют до остаточного указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,30 г, 53,7%); МС (Cl): 247(M+H).
 300 МГц 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7.22-7.41 (m, 6H), 7.14 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J=2.4$ Гц), 4.90 (br s, 1H, способн. к обмену), 3.95 (s, 2H), 3.77 (br s, 1H, способн. к обмену), 1.98 (s, 3H).

с)
 7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроинолин-2-карбоновой кислоты N-1-бензил-N-2-(4-хлор-2-метилфенил) гидразид
 5 7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроинолин-2-карбонил хлорид (0,58 г, 1,93 мМ) растворяют в тетрагидрофуране (50 мл) и добавляют по каплям за 15 мин к раствору 1-бензил-2-(4-хлор-2-метилфенил) гидразина (1,00 г, 4,05 мМ) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C. Полученный раствор янтарного цвета перемешивают 45 минут при 0°C и разбавляют водой (75 мл), поддерживая 0 °C охлаждением. Полученный раствор разбавляют затем при 0°C 1 н. HCl (180 мл) до образования белой суспензии. Суспензию перемешивают при 0°C 1 ч и фильтруют. Собранные твердые продукты промывают 1 н. HCl, водой и диэтиловым эфиром, получая после сушки на воздухе, указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (0,83 г, 84%), Т.пл. 172-175°C.
 Анализ для $C_{26}H_{21}Cl_2N_3O_4 \cdot 0.6 H_2O \cdot 0.4 C_4H_{10}O$:

Рассчитано: C, 60.18; H, 4.79; N, 7.63

Найдено: C, 60.21; H, 4.44; N, 7.70

300 МГц 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 12.44 (s, 1H, способн. к обмену), 8.04 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.43-7.31 (m, 6H), 7.11-6.85 (m, 3H), 4.85 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

d)

3-Бензил-7-хлор-2-(4-хлор-2-метилфенил)-1,2,3,4,5,10-гексагидропиридиазино[4,5-*b*]хинолин-1,4,10-трион.

7-Хлор-3-метоксикарбонил-4-оксо-1,4-дигидроинолин-2-карбоновой кислоты N-1-бензил-N-2-(4-хлор-2-метилфенил) гидразид (0,92 г, 1,80 мМ) перемешивают в метаноле (37 мл) и добавляют раствор гидрооксисихолина (1,03 мл, 45 вес% в метаноле), получая бледно-коричневый раствор. Этот раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 12 ч до комнатной температуры. Метанол удаляют в токе газообразного азота, получая остаток янтарного цвета. Добавляют раствор гидрооксисихолина (1, мл, 45 вес.% в метаноле) и полученный густой раствор перемешивают 1 час. Добавляют метанол (40 мл) и раствор охлаждают до -15°C. Добавляют по каплям 1 н. HCl (10 мл) при -15 °C и перемешивания, получая белую суспензию. Метанол (15 мл) удаляют в токе газообразного N_2 и суспензию фильтруют. Собранные твердые продукты промывают водой и диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого порошка (0,76 г, 89%), Т.пл. 279-281°C; МС (Cl): 478.

Анализ для $C_{25}H_{17}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O \cdot 0.3 C_4H_{10}O$:

CH 3OH:

Рассчитано: C, 60.06; H, 4.02; N, 8.31

Найдено: C, 60.14; H, 3.90; N, 8.34

300 МГц 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 12.68 (s, 1H, способн. к обмену), 8.19 (d, $J=1.97$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.50 (dd, $J=1.9$, 8.6 Гц, 1H), 7.35-7.24 (m, 6H), 6.94-6.91 (m, 2H), 5.28 (d, $J=16.3$ Гц, 1H),

Р 2 1 6 8 5 1 1 С 2

4.60 (d, J=16.3 Гц, 1H), 1.69 (s, 3H).

Пример 57. Натриевая соль 7,9-дихлор-2-(2,4-диметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-диона. Натриевая соль соединения, полученного в Примере 47.

7,9-Дихлор-2-(2,4-диметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион (получен, как описано в Примере 47, 375 мг, 0,925 мМ) растворяют в воде (20 мл), содержащей 0,1 н. гидроокись натрия (9,25 мл, 0,925 мМ) и метанол (4 мл) при вращении и обработке ультразвуком. Полученный раствор фильтруют через Gelman Glass Acrodisc фильтр (0,45 мкм) и фильтрат концентрируют досуха. Остаток растирают с изопропанолом (10 мл) и полученную смесь фильтруют. Собранные твердые продукты промывают изопропанолом (5 мл) и затем сушат в глубоком вакууме при 100°C в течение ночи, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого продукта (310,4 мг, 79%), Т.пл. 369-370°C.

Анализ для C₁₉H₁₂Cl₂N₃O₃• 1,0 Na • 1,70 H₂O • 0,02 (CH₃)₂СНОН:

Рассчитано: C, 50.32; H, 3.12; N, 9.08

Найдено: C, 50.20; H, 3.44; N, 9.21

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 8.01 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.28(d, J=2.0 Гц, 1H), 7.01-7.08 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

Примеры 58-81 представлены в Таблице 1. Пример 82.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-фторбензил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

К перемешиваемой супензии 2-пирролидинокарбамил-7-хлор-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (1,068 г, 3, мМ) в тетра- гидрофуране (60 мл) при температуре окружающей среды добавляют дициклогексилкарбодиимид (0,795 г, 3,85 мМ). Тетрагидро-фурановый раствор (20 мл) N-трет-бутиксикарбонил-N'-2-фторбензилгидразина (1,10 г, 4,59 мМ, получен как описано в 82c) добавляют непосредственно в вышеприведенную супензию. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре четыре часа. По окончании сочетания, мочевину в качестве побочного продукта удаляют вакуумной фильтрацией. Частичная очистка флэш колоночной хроматографией, использующей 5% метанола в метиленхлориде дает заданный гидразид (1,67 г, 3,0 мМ, 92%). К гидразиду, сuspendedированному в тетрагидрофуране, (80 мл) добавляют метансульфокислоту (9,0 мл, 139 мМ). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 часа и затем выливают в ледяную воду (600 мл). Полученный осадок выделяют, сушат и растирают/обрабатывают ультразвуком с метанолом (20 мл) и выделяют, получая после сушки в вакууме при 50°C 0,733 г (65,9%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого продукта, Т.пл. >300°C; МС (Cl): 372 (M+H).

Анализ для C₁₈H₁₁N₃O₃Cl:

Рассчитано: C, 58.16; H, 2.98 N, 11.30

Найдено: C, 57.81; H, 3.20; N, 11.08

300 МГц ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 12.68 (s, 1H, способн. к обмену), 11.96 (s, 1H, способн. к обмену), 8.15 (d, J=8.7 Гц, 1H),

8.03 (s, 1H), 7.43(d, 1H, J= 8.6 H₂), 7.15-7.32 (m, 4H), 5.17 (s, 2H).

а) Исходную

2-пирролидинокарбамид-7-хлор-4-гидроксихинолин-3-карбоновую кислоту получают следующим способом:

К супензии

3-карбометокси-2-пирролидинокарбамид-7-хлор-4-гидроксихинолина (2,52 г, 7,5 мМ) в дейонизованной воде (40 мл) добавляют по каплям раствор (20 мл) водной гидроокиси калия (882 мг, 15,75 мМ). По завершении добавления, реакционную смесь нагревают до 60°C. Через 3 ч реакционную смесь фильтруют для удаления небольшого количества нерастворимого вещества. Фильтрат затем подкисляют до pH 1, что дает белый осадок. Твердый продукт выделяют вакуумной фильтрацией, промывают водой и сушат при 30°C в вакууме в течение 16 ч. Это дает указанное в заголовке соединение (1,5 г, 64%) в виде белого твердого вещества, Т.пл.= 225-8°C; МС (Cl): 321 (M+H).

300 МГц ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 8.28 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64(d, 1H, J=8.7), 3.52-3.57 (m, 2H), 3.17-3.19 (m, 2H), 1.83-1.98 (m, 4H).

б) Исходный

3-карбометокси-2-пирролидинокарбамид-7-хлор-4- гидроксихинолин получают следующим способом:

К супензии

3-карбометокси-7-хлор-4-гидроксихинолин-2-карбоновой кислоты (2,25 г, 8,0 мМ) в тетрагидрофуране (20 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере N₂ добавляют дициклогексилкарбодиимид (1,65 г, 8,0 мМ) и пирролидин (0,596 г, 8,4 мМ). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 15 ч, после этого времени мочевину как побочный продукт, удаляют вакуумной фильтрацией. Заданный продукт чистят флэш-хроматографией на колонке, используя 5% метанол в хлороформе для получения указанного в заголовке соединения (2,52 г, 94,3%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, Т.пл. 215°C; МС (Cl): 335 (M+H).

300 МГц ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 8.12 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.60 (d, 1H, J=1.8 Гц), 7.47(dd, 1H, J= 8.8, 2.0 Гц), 3.69(s, 3H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 2H), 1.80-1.96 (m, 4H).

Исходный

N-трет-бутиксикарбонил-N'-2-фторбензилгидразина получают следующим способом:

с) К смеси трет-бутилкарбазата (17,84 г, 135 мМ) и 2- фторбензилбромида (3,2 мл, 26,5 мМ) в диметилформамиде (30 мл) нагретой до 50°C добавляют триэтиламин (7,4 мл, 53,1 мМ). После перемешивания при 50 °C в течение 30 мин реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные органические экстракты промывают водой, раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт чистят флэш колоночной хроматографией, используя 1:1 диэтиловый эфир:гексан в качестве элюента. Это дает указанное в заголовке соединение (5,13 г, 80%) в виде белого твердого вещества, МС (Cl): 241 (M+H).

300 МГц ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 8.27 (br s,

Р 1 6 8 5 1 1 С 2

Р 1 6 8 5 1 1 С 2

R U 2 1 6 8 5 1 C 2

1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.25- 7.36 (m, 1H), 7.09-7.20 (m, 2H), 4.48(br s, 1H), 3.87-3.94(m, 2H), 1.37 (s, 9H).

Пример 83.

7-Хлор-1-гидрокси-3-(3-нитрофенил)-3,4,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-4,10-дион.

Указанное в заголовке соединение получают в основном как описано ранее в Примере 14, используя соответствующие подходящие исходные соединения для получения указанного в заголовке соединения и бутанол вместо этанола. Кроме того, продукт выделяют предварительно перед обработкой в метаноле метансульфокислотой.

Анализ для $C_{17}H_{10}N_4O_5Cl$:

Рассчитано: С, 53.07; Н, 2.36; N, 11.02

Найдено: С, 53.55; Н, 2.54; N, 10.94

ЯМР (ДМСО-d₆): 7.63 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.80-7.91 (m, 1H), 8.18-8.36 (m, 4H), 8.64 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H), 13.36(br s, 1H).

MC(Cl): 385(M+H).

T.пл.(°C): >250

Пример 84.

7-Хлор-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

Указанное в заголовке соединение получают в основном как описано ранее в Примере 15, используя соответствующие подходящие исходные соединения для получения перечисленных соединений.

Анализ для $C_{17}H_{9}N_3O_3ClF$:

Рассчитано: С, 53.57; Н, 3.07; N, 14.56

Найдено: С, 53.55; Н, 2.94; N, 14.44

ЯМР (ДМСО-d₆): 7.18-7.32 (m, 1H), 7.46-7.60 (m, 4H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.7 Гц, 1H), 12.09 (br s, 1H), 12.92(br s, 1H).

ЯМР (ДМСО-d₆): 7.18-7.32 (m, 1H), 7.46-7.60 (m, 4H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.7 Гц, 1H), 12.09 (br s, 1H), 12.92(br s, 1H).

MC(Cl): 358(M+H).

T.пл.(°C): >250

Примеры 85-94. получают, в основном, как описано ранее в Примере 35, используя подходящие соответствующие исходные соединения. Физические характеристики и выходы из предшествующего ацилгидразида представлены в Таблице 2.

Примеры 95-103 получены, в основном, как описано ранее -в Примере 80, использованием соответствующих подходящих исходные соединений из 2-пирролидино хинолин предшественников, с физическими характеристиками и выходами представленными в Таблице 3.

Пример 104. 7-Хлор-4-гидрокси-2-(2,5-дигидроксифенил)-1, 2, 5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

Супензия

7-хлор-4-гидрокси-2-(2,5-диметоксифенил)-1,2, 5,10- тетрагидропиридазино[4,5-b] хинолин-1,10-дион (0,5618 г, 1,4 мМ) оставляют кипеть в 50 мл 48% бромистоводородной кислоты. После приблизительно 45 мин супензия превращается в оранжевый раствор. После 2 часов нагревания при температуре кипения, ВДЖХ анализ показывает, что реакция завершилась. После охлаждения раствор дает осадок, который удаляют фильтрацией и промывают водой до отсутствия кислотной реакции промывных вод. отделения твердых

частиц. Подкисление конц. HCl дает рыжевато-коричневый осадок, который удаляют фильтрацией. Мокрый твердый продукт растворяют в метаноле и растворитель упаривают, получая заданный продукт (0,230 г, 44,3%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

Анализ для $C_{17}H_{11}N_3O_5Cl$: 0,7 НВр:

Рассчитано: С, 47.55; Н, 2.75; N, 9.78

Найдено: С, 47.85; Н, 3.85; N, 9.70

Химическая ионизация: m+1: 372

300 МГц протон ЯМР (ДМСО-d₆/ТФА-d): 12.65 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.2 (d, 1H, J=9.0 Гц), 8.12 (s, 1H), 7.47(d, J=9.0 Гц), 6.80 (d, 1H, J=6.0 Гц), 6.74(d, 1H), 6.70 (s, 1H).

Пример 105.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-карбоксифенил)-1,2,5, 10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

Супензия

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-цианофенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-b] хинолин-1,10-диона (0,400 г, 1,04 мМ) в 50 мл 1 н. KOH нагревают при температуре кипения с обратным холодильником 5 ч, течение реакции контролируют ВДЖХ. Исходная супензия медленно превращается в желтый раствор. Как показывает ВДЖХ, полное превращение в новое вещество завершается за 5 ч. Раствор охлаждают до 0 °C и подкисляют конц. HCl. При подкислении сразу же образуется осадок, который удаляют фильтрацией с отстаиванием. Желтый спекшийся осадок промывают водой и затем супенцируют в 1:1 растворе этанол: метанол и растворитель удаляют в вакууме при 50 °C. Процедуру повторяют до тех пор, пока желтый порошок не превратится в свободном пересыпающийся твердый продукт (0,400 г, 100%), соответствующий заданному соединению.

Анализ для $C_{18}H_{10}N_3O_5Cl$: 2,7 HCl:

Рассчитано: С, 44.38; Н, 2.87 N, 9.15

Найдено: С, 44.83; Н, 2.65, N, 8.71

Химическая ионизация: m+1: 384

300 МГц протон ЯМР (ДМСО-d₆/ТФА-d): 13.04 (br s, 1H, способн. к обмену), 12.20 (br s, 1H, способн. к обмену), 8.1 (d, 1H, J=9.0 Гц), 8.08 (s, 1H), 8.03(d, 2H, J=9.0 Гц), 7.70 (d, 2H, J=9.0 Гц), 7.465(d, 1H).

Пример 106.

7-Хлор-4-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1,2,5, 10-тетрагидропиридазино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.

К 50 мл раствора 5:1 48% НВг:метансульфокислота добавляют 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидро-пиридазино [4,5-b] хинолин-1,10-дион (1,0328 г, 27,9 мМ). Полученную супензию нагревают при 110°C 3,5 ч. ВДЖХ показывает полное превращение в новое соединение. Супензию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через воронку Бюхнера. Желтый твердый продукт промывают 2x100 мл порциями дистиллированной воды и затем 200 мл 1:1 раствора ТГФ:диэтиловый эфир. Затем продукт промывают гексаном до тех пор, пока твердое вещество не станет свободно пересыпающимся. Перед проведением анализа это вещество сушат 72 ч на воздухе. Для этой реакции процентный выход не зарегистрирован.

R U 2 1 6 8 5 1 C 2	111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145	<p>сушки на воздухе получают заданный продукт (0,327 г, 100%) в виде белого твердого вещества.</p> <p>Анализ для $C_{19}H_{12}N_3O_5Cl \cdot 1,5 HCl$: Рассчитано: С, 50.43; Н, 3.01; N, 9.21 Найдено: С, 50.91; Н, 3.60; N, 9.36</p> <p>Химическая ионизация: m/z: 398 300 МГц протон ЯМР (ДМСО-d_6/ТФА-d): 8.15 (d, 1H, $J=9.00$), 8.05 (d, 3H), 7.75 (d, 2H, $J=9.00$ Гц), 7.47 (d, 1H, $J=9.00$), 3.87 (s, 3H).</p> <p>Пример 111. 7-Хлор-4-гидрокси-2-(4,4-диметил-2,5-диоксооксазолидин-1-пил-этил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.</p> <p>Гидрид натрия, 60% в минеральном масле (150 мг, 3,75 мМ) промывают сухим тексаном и суспензируют в диметилформамиде (20 мл). 4,4-Диметил-оксазолин-2,5-дион (580 мг, 4,5 мМ) добавляют порцией за 15 мин при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 15-20 мин при комнатной температуре. По окончании этого времени исходный 7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-бромэтил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-1,10-дион добавляют и реакционную смесь быстро нагревают до 150 °C. После приблизительно трех часов при этой температуре, нагрев убирают и реакционную смесь выливают в охлажденную льдом 1 н. HCl (100 мл). Эту смесь перемешивают приблизительно 5-10 мин и фильтруют с отсосом. Полученный на фильтре осадок промывают водой и диэтиловым эфиром, затем сушат в вакууме, получая заданный продукт в виде белого твердого вещества (280 мг, 67%).</p> <p>Пример 112. 7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-метил-2-гидроксипропионаминоэтил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-1,10-дион (9740-178-1).</p> <p>Исходный 7-хлор-4-гидрокси-2-(4,4-диметил-2,5-диоксооксазолидинилэтил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-1,10-дион (400 мг, 0,95 мМ) суспензируют в воде (30 мл) при комнатной температуре. К суспензии добавляют 1 н. NaOH (2,0 мл). Образуется прозрачный раствор, который нагревают при 50°C 2 ч. По прошествии этого времени добавляют 1,2н HCl (5 мл). Смесь перемешивают еще 30 мин при 50°C, затем охлаждают до комнатной температуры. Белый осадок выделяют фильтрацией и сушат, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (330 мг, 89%).</p> <p>Пример 113. 7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-метилтиоэтил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-1,10-дион.</p> <p>К суспензии $NaSCH_3$ (230 мг, 3,2 мМ) в диметилформамиде (20 мл) добавляют за одну порцию 7-Хлор-4-гидрокси-2-(2-бромэтил)-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-b]хинолин-1,10-дион в виде сухого порошка. Эту смесь нагревают до слабого кипения с обратным холодильником приблизительно в течение 3 ч. Затем нагрев удаляют и реакционную смесь выливают в охлажденную льдом HCl (100 мл) и перемешивают около 1 ч. Полученный осадок отделяют вакуумной фильтрацией и промывают водой и диэтиловым эфиром, затем сушат в вакууме при 50°C, получая 330</p>
--	--	--

R
U
2
1
6
8
5
1
C
2

Соединение X - 50,0
Маннитол, Фармакопея США - 223,75
Натрий кроскармелоза - 6,0
Маисовый крахмал - 15,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC)
Фармакопея США - 2,25
Магний стеарат - 3,0
(b) Капсула, мг:

Соединение X - 10,0
Маннитол, Фармакопея США - 488,5
Натрий кроскармелоза - 15,0
Магний стеарат - 1,5

Приведенные выше составы могут быть получены обычными способами, хорошо известными в фармацевтической технике. Таблетки могут быть покрыты энтеросолюбильной оболочкой общепринятыми способами, например, оболочка из целлюлозы ацетатфталата.

Пример 146. Приведен состав, подходящий для парентерального применения, полученный с применением соединения примера 2:

Парентеральный состав, мг/мл%

Соединение - 10,0

Меглумин - 19,5

Декстроза, безводная - 39,5

Стерильная вода для инъекций, мл - до 1

Раствор готовят, используя обычные приемы, хорошо известные в области фармацевтики. Обычно составы для этого класса соединений и их солей, не являющихся ацилированными соединениями, могут быть получены растворением активного соединения в водном растворе меглумина (*N*-метилглюкамина), содержащем эквимолярное количество или, если растворение затруднено, молярный избыток меглумина относительно соединения. При изготовлении составов предпочтительны соли холина. Добавки, такие как декстроза, могут быть добавлены для поддержания осмоляльности состава. Вода для инъекции добавляется для приведения раствора к конечному объему. Или же иначе, амино основания, такие как трометазин или L-аргинин, могут быть использованы для растворения активного соединения.

Пример 147. Состав готовят как в примере 49, за исключением, что соль холина соединения X используют вместо соединения примера 2.

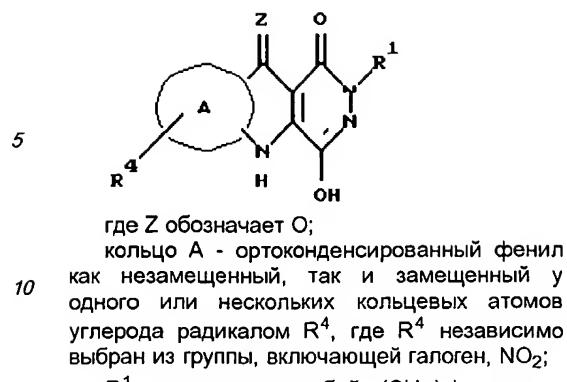
Пример 148. Готовят состав, включающий 5%-ный водный раствор декстрозы, содержащий 10 мг/мл соли холина соединения X.

Приведенные выше примеры не являются ограничивающими, таким образом, соединения формул I или I' (или II, или III) и содержащие из фармацевтические композиции могут быть использованы для лечения или профилактики приступов или связанных с ними заболеваний.

Приведенные далее схемы и формулы даны для пояснения, как получить соединения изобретения. Соединения, приведенные в примерах 5, 7, 9, 16, 18 и 20, оказались неактивными в *in vitro* глицин рецепторном испытании и, в частности, исключены из соединений формулы I или III.

Формула изобретения:

1. Производные пиридазинохинолина формулы II



Я	С	2
1	1	1
2	2	2
3	3	3
4	4	4
5	5	5
6	6	6
7	7	7
8	8	8
9	9	9
10	10	10
11	11	11
12	12	12
13	13	13
14	14	14
15	15	15
16	16	16
17	17	17
18	18	18
19	19	19
20	20	20
21	21	21
22	22	22
23	23	23
24	24	24
25	25	25
26	26	26
27	27	27
28	28	28
29	29	29
30	30	30
31	31	31
32	32	32
33	33	33
34	34	34
35	35	35
36	36	36
37	37	37
38	38	38
39	39	39
40	40	40
41	41	41
42	42	42
43	43	43
44	44	44
45	45	45
46	46	46
47	47	47
48	48	48
49	49	49
50	50	50
51	51	51
52	52	52
53	53	53
54	54	54
55	55	55
56	56	56
57	57	57
58	58	58
59	59	59
60	60	60

7-хлор-2-(3,4-дигидроксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион; и

7,9-дихлор-2-(2,4-диметилфенил)-4-гидрокс-и-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион или их фармацевтически приемлемые соли.

6. Соединение по п.5, представляющее собой

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п.6, выбранное из группы, включающей

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион, соль N-метилглюамина;

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион, натриевая соль

и

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион, холиновая соль.

8. Соединение по п.7, представляющее собой натриевую соль

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-диона.

9. Соединение по п.4, выбранное из группы, включающей

7-хлор-4-гидрокси-2-фенил-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]

хинолин-1,10-дион;

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

4-гидрокси-8-нитро-2-фенил-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-хлорфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион

;

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]

хинолин-1,10-дион;

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-изопропилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-

дион;

7,9-дихлор-4-гидрокси-2-фенил-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-4-гидрокси-2-(1-нафтфил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дио

н;

2-(4-бромфенил)-7-хлор-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион

;

7-хлор-4-гидрокси-2-(2-метоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]

хинолин-1,10-дион;

7-хлор-4-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]

хинолин-1,10-дион;

7-хлор-4-гидрокси-2-(3-метоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион

;

7-хлор-4-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-

дион;

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-трифторметоксифен)ил-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион

или их фармацевтически приемлемые соли.

10. Соединение по п.4, выбранное из группы, включающей

7-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(3-хлор-4-гидроксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(4-хлор-2-метилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(4-диметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(2-метилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]

хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(3,4-диметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(2,4-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(2,5-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(2,5-диметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(3-хлорфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]

хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(3-метилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]

хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(4-тиометоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(3-хлор-4-метилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(2,3-диметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(4-этилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]

хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(3,5-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(4-йодфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(4-бром-2-метоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридаэин[4,5-б]

C 2
C 1 6 8 5 1 1

R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2

хинолин-1,10-дион;
 7-хлор-2-(2-фторфенил)-4-гидрокси-1,2,5,1
 0-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
 7-хлор-2-(3,5-дигидрофенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
 7-хлор-2-(2,4-дифторфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
 7-хлор-2-(2,5-дифторфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-нитрофенил)-1,2,5,1
 0-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-трифторметилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
 7-хлор-4-гидрокси-2-(3-нитрофенил)-1,2,5,1
 0-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-сульфонилметилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
 7-хлор-4-гидрокси-2-(2,5-дигидроксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-карбоксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;
 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-карбоксамидофенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион
 или фармацевтически приемлемые соли.

11. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

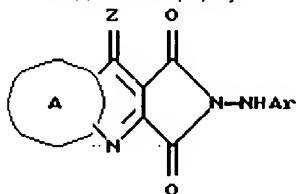
7-хлор-2-(4-этоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-4-гидрокси-2-(2-изопропилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион и

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-карбоксиметилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион

или его фармацевтически приемлемые соли.

12. Способ получения соединения формулы II по п.1, где М не означает фенил, замещенный тетразолилом, или пиридин, замещенный О(C₁-C₄) алкилом, отличающийся тем, что соединение формулы V



где Z и A указаны в п. 1;

Аг имеет те же значения, что и М, кроме вышеуказанного ограничения,

подвергают взаимодействию с С₁-C₄алкилсульфоновой кислоты в кипящем

метаноле.

13. Способ по п.12, где соединение выбрано из группы, включающей

7-хлор-4-гидрокси-2-(4-метокси-2-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион или соль N-метилглюкамина;

7-хлор-2-(4-хлор-2-метилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;

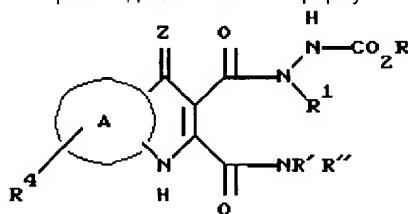
7-хлор-2-(2,4-диметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;

7-хлор-2-(3,4-дигидроксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион;

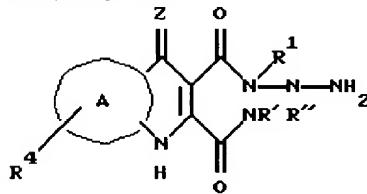
7-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридин[4,5-b]хинолин-1,10-дион

или их фармацевтически приемлемые соли.

14. Производные хинолина формулы XIX



или формулы XX



где Z обозначает О;

кольцо А - ортоCONDЕНСированный фенил как незамещенный, так и замещенный у одного или нескольких кольцевых атомов углерода радикалом R⁴, где R⁴ независимо выбран из группы, включающей галоген, NO₂;

R¹ представляет собой -(CH₂)_nL, где n = О, L обозначает M, M представляет собой фенил или его бензопроизводное и является как незамещенным, так и замещенным 1 или 2 группами, выбранными из, OH, галогена, NO₂, (C₁-C₃)перфторалкила, тетразолила, (C₁-C₄)алкила, CO₂R', CONR'R'', -SO_mR', -OCF₃, m = 0-2, или M представляет собой пиридин, замещенный О-(C₁-C₄)алкилом, R' и R'' независимо выбраны из H, (C₁-C₄)алкила.

15. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики ишемических поражений головного мозга, содержащая эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

16. Способ лечения или профилактики ишемических поражений головного мозга путем введения фармацевтически эффективного количества соединения по п.1.

17. Фармацевтическая композиция для лечения и профилактики ишемических поражений головного мозга, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.4-8 и фармацевтически

приемлемую добавку или разбавитель.

18. Способ лечения и профилактики ишемических поражений головного мозга путем введения эффективного количества соединения по любому из пп.4-8.

19. Фармацевтическая композиция для лечения и профилактики ишемических поражений головного мозга, содержащая эффективное количество соединения по

любому из пп.9-11 и фармацевтически приемлемую добавку или разбавитель.

20. Способ лечения и профилактики ишемических поражений головного мозга путем введения эффективного количества соединения по любому из пп.9-11.

Приоритет по пунктам:

22.10.1993 по пп.1, 2-4, 9, 12, 13, 15-20;

25.08.1994 по пп.5 - 8, 10 - 11 и 14.

10

15

20

25

30

35

40

45

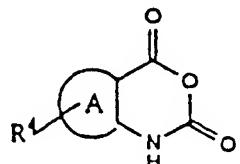
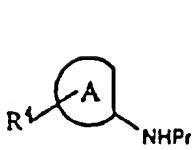
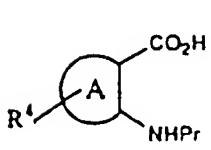
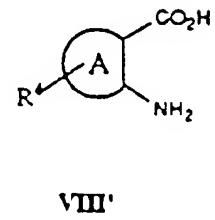
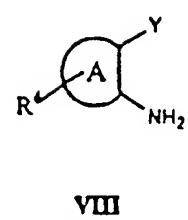
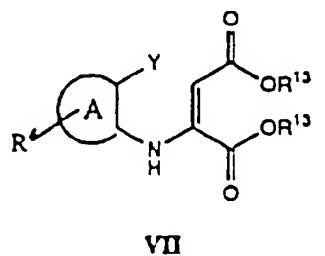
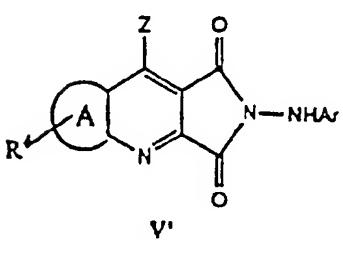
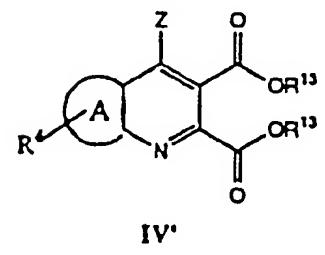
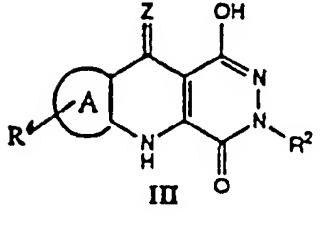
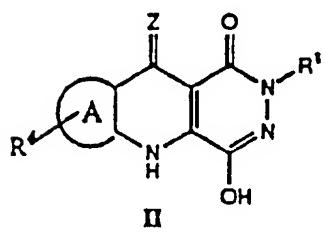
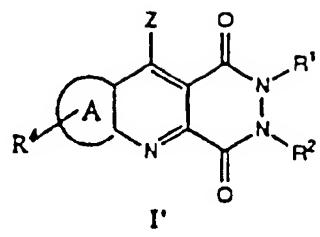
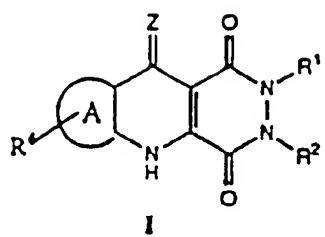
50

55

60

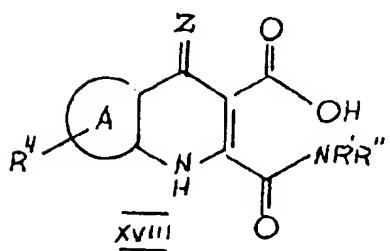
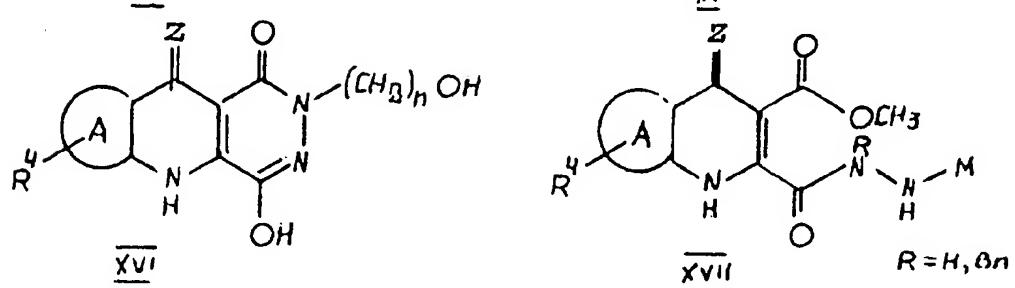
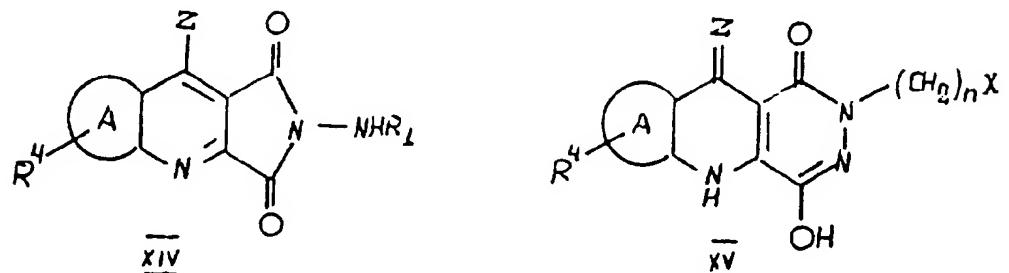
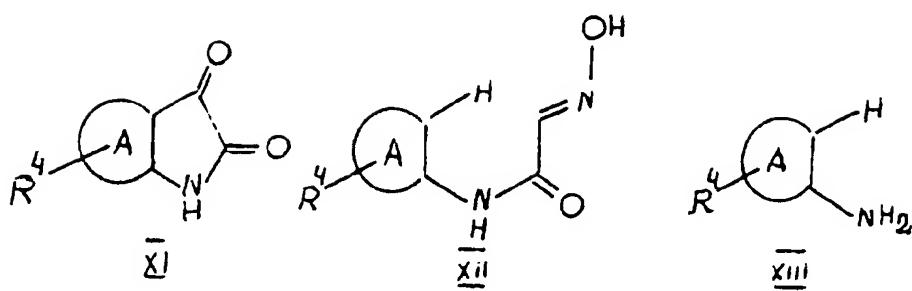
R U ~ 1 6 8 5 1 1 C 2

Формулы

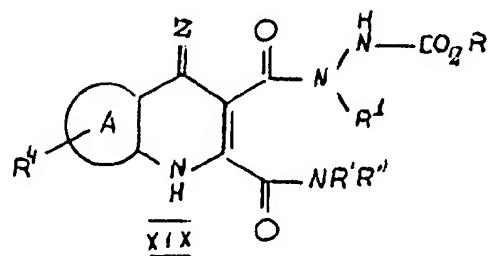


R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2

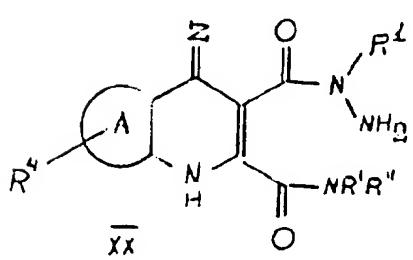
Формулы (продолжение)



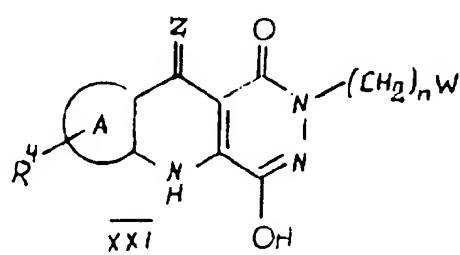
R', R'' вместе образуют цикл с N



R', R'' вместе образуют цикл с N,
R - Т-бутил или об'емистый алкил
заместитель



R', R'' вместе образуют цикл с N



n > 0

RU 1 6 8 5 1 1 C 2

Схемы 1 и 2

Схема 1

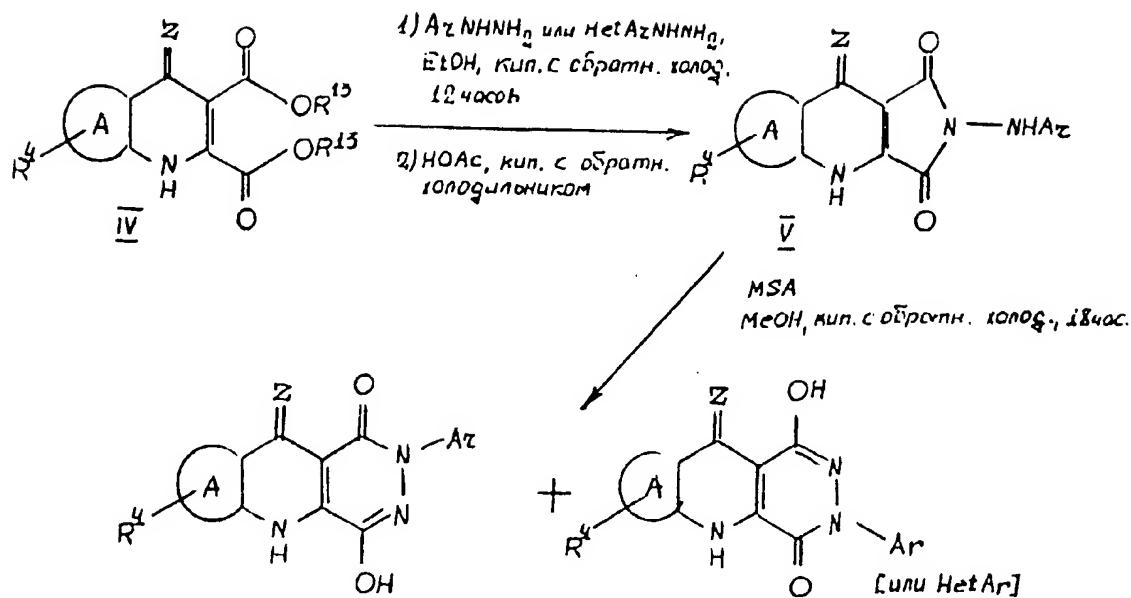
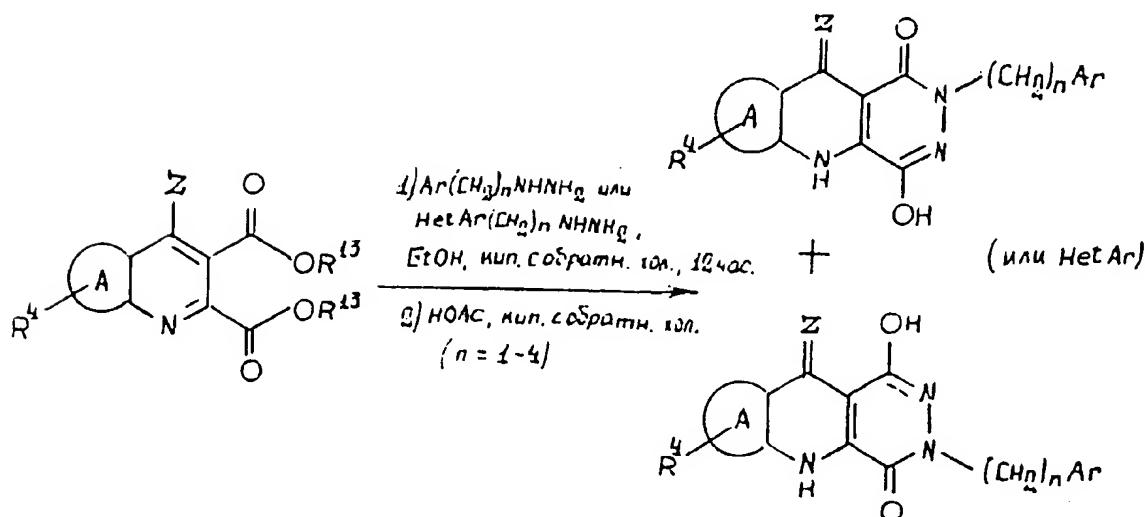


Схема 2



Изомеры могут быть разделены фракционированием по испарением неслучин - золин растворителей.

RU 2 1 6 8 5 1 1 C 2

RU 2168511 C2

Схемы 3 и 4

Схема 3

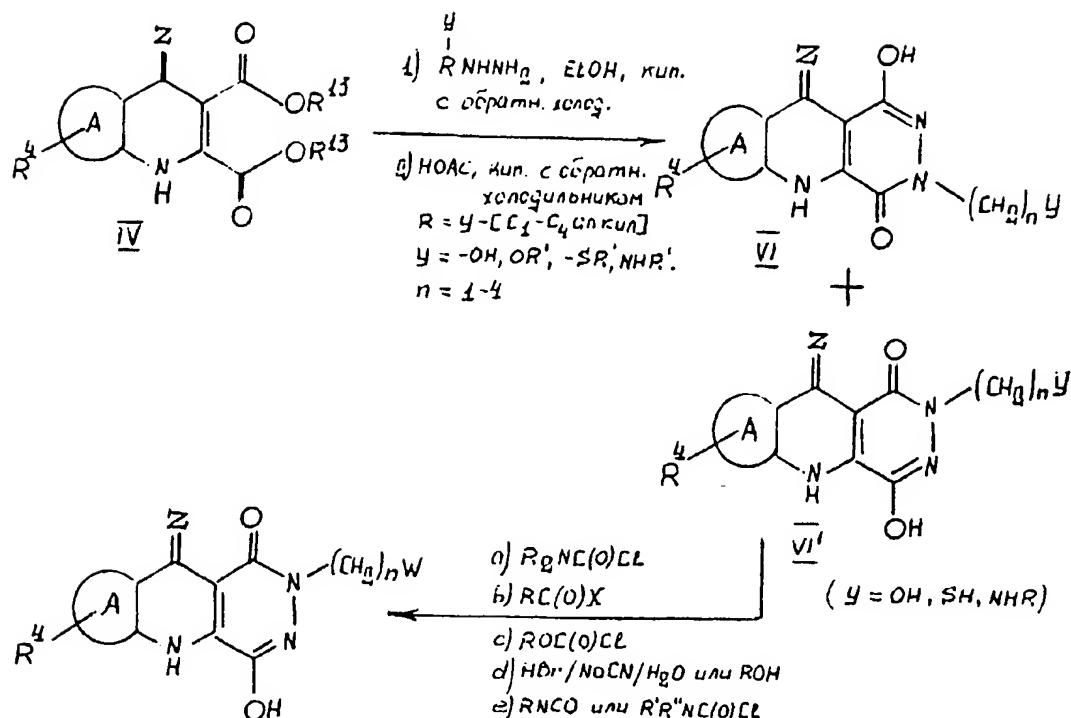
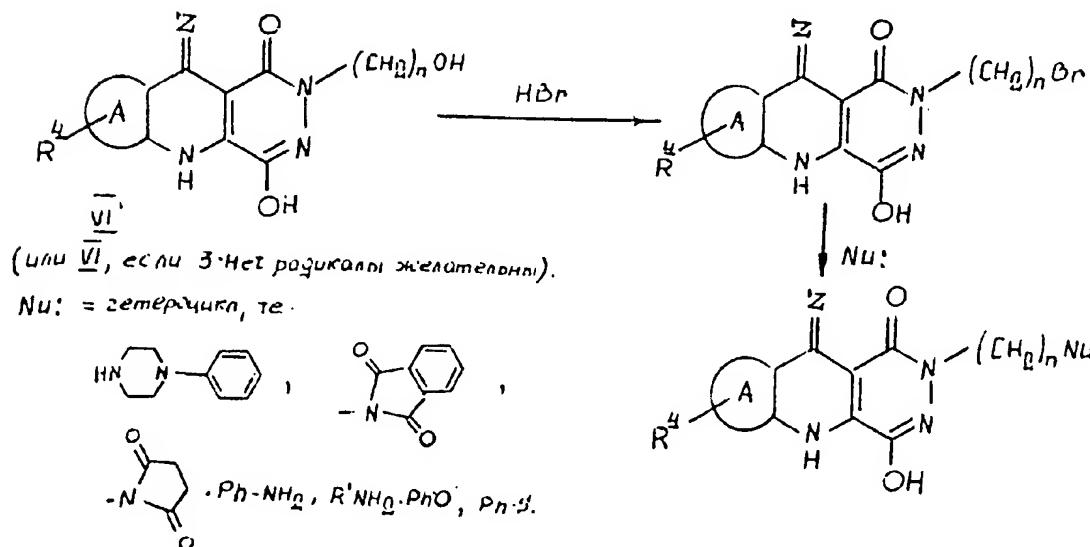


Схема 4



RU 2168511 C2

RU 2168511 C 2

Схема 5

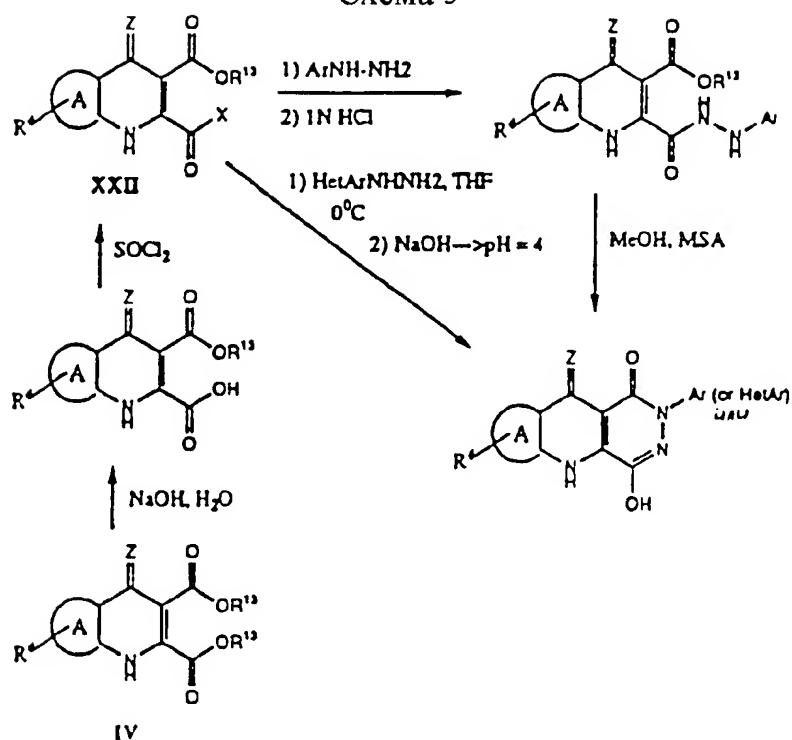
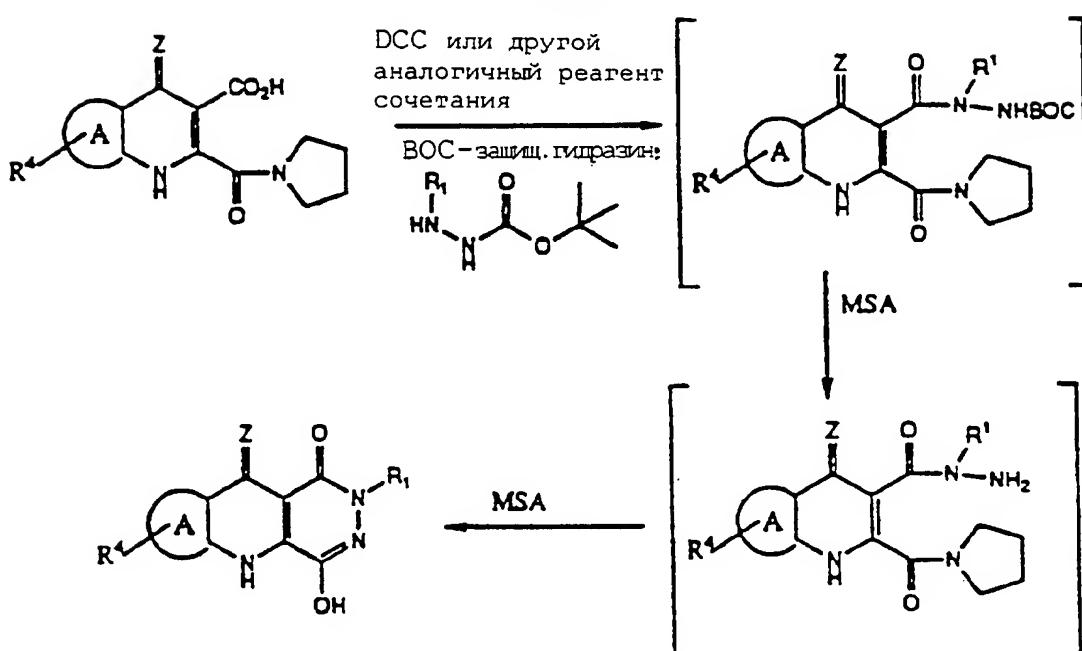


Схема 6

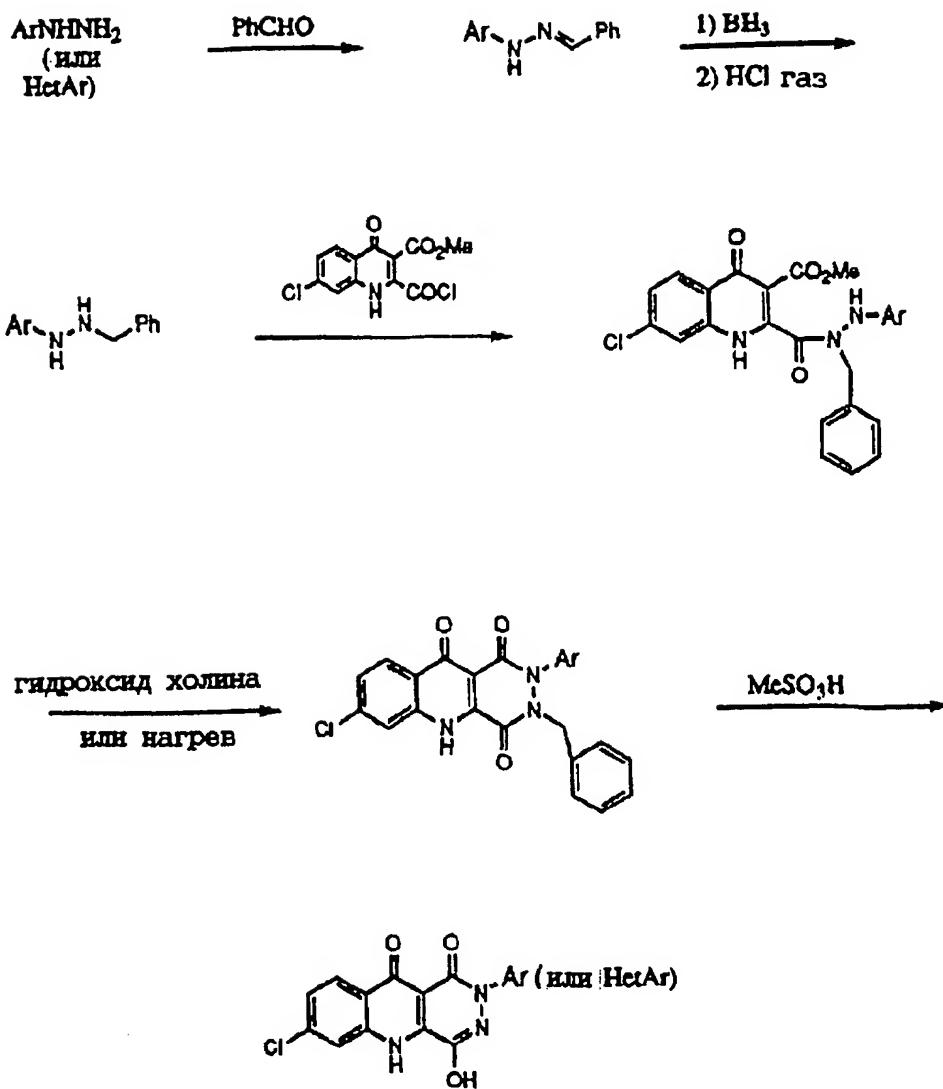


DCC – дициклокарбодиимид

MSA – метилсульфоновая кислота

RU 2168511 C 2

Схема 7



R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2

Таблица 1. Соединения следующих далее примеров получены в соответствии с ранее описанными примерами (обозначенными как способы синтеза) с использованием соответствующих ацил гидразидов в качестве исходных соединений. Ацил гидразиды получают согласно сплограмм, описанным в примере 41а) и примере 47с) для 7-хлор- и 5,7-дихлор-замещенных изомеров, соответственно. Для синтезов ацил гидразидов, соответствующие арил гидразины использованы вместо 4-хлор-2-метилфенилгидразина и 2,4-диметилфенилгидразина, использованных в примерах 41а) и 47с), соответственно.

Название	Способы синтеза	Выход	Т.пл.	MC (C1)	$\delta_{\text{NMR}} (\text{DMSO}-d_6)$	Анализ	найдено/расчитано
1				2	3 4 5 6 7		
58	7-хлор-1-гидрокси- -3-(2-метилфенил)- 3,4,5,10-тетрагид- ропиридацино- [4,5-в]хинолин- 4,10-дион	Пример 41	36	315-317	354· (M+1)	13,38 (с, 1H, способн.к обмен.) , 12,52 (с, 1H, спос. к обме- ну) , 8,31 (д, $J = 8,8 \text{ Гц}, 1\text{H})$, 8,22 (д, $J = 1,9$ $\text{Гц}, 1\text{H})$, 7,63 (дд, $J = 1,9$, 8,8 Гц, 1H)	C=6O, 95/61.10 H=3.20/3.42 N=11.65/11.90 C ₁₈ H ₁₂ C ₁ N ₃ O ₃

1 2 3 4 5 6 7

7,40 (m, 4H),
2,16 (c, 3H)

59 7-хлор-4-гидрокси- Пример 42,
2-(2-метилфенил) - используя
1,2,5,10-тетра- фильтрат,
гидроксипиридази- полученный
но[4,5-*β*]хинолин- фильтрацией
-1,10-дион 3-арил изо-
мера по способу
примера 41

33 338-340 354 12,76 (c, 1H,
(M+1 способ. к обену), 12,04 (c, 1H,
способ. к обмену), 8,16 (d, J= 8,6 Гц,
1H), 8,07 (c, 2H,
7,45 (d, J= 8,6 Гц,
1H), 7,33 (m, 4H),
2,12 (c, 3H)

C=6O, 86/61,10
H=3 . 2O/3 . 42
N=11,55/11,90
C₁₈H₁₂C₁N₃O₃

60 7-хлор-3-(3,4- Пример 41 16 367-369 400 13,34 (c, 1H, спос. к об-
диметоксифенил) - (M+1) мену), 12,46 (вГс, 1H,
1-гидрокси-3,4,5,
10-тетрагидро- спос. к обм.) 8,29
пиридазино[4,5-*β*] - (d, J=8,8 Гц, 1H),
хинолин-4,10-дион 8,21 (d, J=1,8 Гц, 1H),
7,61 (пп,J=1,8, 8,8
Гц, 1H), 7,27 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,23
(дд,J=2,3, 8,6 Гц,
1H), 7,08 (д, =8,6

C=55,84/55,82
H=3 . 43/3 . 70
N=9,96/10,28
C₁₉H₁₄C₁N₃O₅.

1 2 3 4 5 6 7

Гц, 1H), 3,83 (C, 3H),
3,78 (C, 3H)

61 7-хлор-2-(3,4-диметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридино[4,5-в]-7-хинолин-1,10-дион Пример 42, используя фильтрат полученный фильтрацией 3-арил изомера по способу примера 41

62 7-хлор-2-(2,4-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-в]-7-хинолин-1,10-дион Пример 42, используя фильтрат, полученный фильтрацией 3-арил изомера по способу примера 41

3,78 (C, 3H),
Гц, 1H), 3,83 (C, 3H),
3,78 (C, 3H),
12,73 (C, 1H, спос. к обм.), 12,00 (C, 1H, спос. к обм.), 8,16 (д,J=8,7 Гц, 1H), 8,05 (д,J=1,5 Гц, 1H), 7,45 (дд,J=1,5, 8,7 Гц, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 2,26 (C, 6H),
Гц, 1H), 11,98 (втс, к обм.), 8,15 (д,J=8,7 Гц, 1H), 8,06 (C, 1H), 7,45 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,69 (д,J=2,4 Гц, 1H)
6,59 (дд,J=2,4, 8,6 Гц, 1H), 3,82 (C, 3H),
3,73 (C, 3H),
C=61,53/61,45
H=3,99/3,91
N=11,20/11,31
C19H14ClN3O3.

12,63 (втс, 1H, спос. к обм.), 11,98 (втс, спос. к обм.), 8,15 (д,J=8,7 Гц, 1H), 8,06 (C, 1H), 7,45 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,69 (д,J=2,4 Гц, 1H)
6,59 (дд,J=2,4, 8,6 Гц, 1H), 3,82 (C, 3H),
3,73 (C, 3H),
C=52,39/52,36
H=3,78/4,16
N=9,53/9,64
C19H14ClN3O5.

	1	2	3	4	5	6	7
63	7-хлор-2-(2,5-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидро-пиридазино[4,5- <u>v</u>]-хинолин-1,10-дион	Пример 42, использующий фильтрат полученный фильтрацией 3-арил изомера по способу примера 41	53 использованный спос. к обм.)	237-239 (M+1)	400 спос. к обм.), 12.00 (вrc,	12.60 (вrc, 1H, спос. C=51.38/51.08 H=3.76/4.00 N=9.07/9,26 C19H14ClN3O5.	
64	7-хлор-2-(2,5-диметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидро-пиридазино[4,5- <u>v</u>]-хинолин-1,10-дион	Пример 42, использующий фильтрат полученный фильтрацией 3-арил изомера по способу примера 41	47 использованный спос. к обмену)	330-332 (M+1)	368 спос. к обмену), 12.08 (C, 1H,	12.71 (C, 1H, спос. к обмену), 12.08 (C, 1H, спос. к обмену), 11.35/11.43 C19H14ClN3O3	C=61.89/62.05 H=3.95/3,84 N=11.35/11.43

1 2 3 4 5 6 7

65 7-хлор-2-(4-этоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропирида-зино[4,5-в]хинолин-1,10-дион пример 42, исполь зующий фильтрат полученный фильтрацией 3-арил изомера по способу примера 5

317-321 (M+1) 384 12,74 (с,1Н, спос.к обм.), 12,00 (с,1Н, спос.к обм.), 8,16 (д,J= 8,6 Гц,1Н), 8,05 (с,1Н), 7,45 (д,J= 8,6 Гц, 1Н), 7,41 (д,J= 8,9 Гц, 2Н), 6,98 (д,J= 8,9 Гц, 2Н), 4,06 (д,J= 6,8 Гц, 2Н), 1,35 (т,J= 6,8 Гц, 3Н)

66 7-Хлор-2-(3-хлорфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиразино[4,5-в]хинолин-1,10-дион пример 42, исполь зующий фильтрат полученный фильтрацией 3-арил изомера по способу примера 41

333 (M+1) 374 12.91 (вrgс, 1Н, спос.к обм.), 8,14 (вrgм, 1Н), 8,05 (вrgс, 1Н), 7,68-7,43 (м,5Н) 1,0 Н2О.

0.4 CH₃SO₂H

C=55.38/55.55
H=4.00/4.17
N=10.00/10.23
C₁₉H₁₄C₁N₃O₄.
C₁₇H₉C₁2O₃N₃.
1.0 Н2О.

C=48.40/48.53
H=2.88/2.95
N=9.79/9.76
C=48.40/48.53

	1	2	3	4	5	6	7
67	7-хлор-4-гидрокси-2-(3-метилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридиназино- <i>4,5-</i> в-хинолин-1,10-дион	Пример 42,	77	343-346	354 (M+1)	12,77 (втс, 1H, спос. с обм.), 8,16 (д, J=8,61, 1H), 7,46 (дд, J=1,95, 8,66, 1H), 7,35-7,33 (м, 3H), 7,17 (м, 1H), 2,36 (с, 3H)	C=50.94/50.65 H=3.62/3.98 N=9.76/9.42 C ₁₈ H ₁₂ C ₁ N ₃ O ₃ S
68	7-хлор-4-гидрокси-2-(4-тиометокси-фенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридиназино- <i>4,5-</i> в- <i>J</i> -1,10-дион	Пример 42,	89	340-342	386 (M+1)	12,86 (втс, 1H, спос. к обм.), 12,09 (впс, 1H, спос. к обм.), 8,15 (д, J=8,55 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,50-7,45 (м, 3H), 7,31 (д, J=8,34 Гц, 2H)	C=50.84/50.79 H=3.24/3.32 N=9.70/9.61 C ₁₈ H ₁₂ C ₁ N ₃ O ₃ S
		способу примера 41				способу примера 41	

	1	2	3	4	5	6	7
69	7-хлор-1-гидрокси- 3-(4-тиометокси- фенил)-3,4,5,10- тетрагидрокси- пиридазино[4,5-в]- хинолин-1,10-дион	Пример 41	5	386	386 (M+1)	13,35 (вГС, 1H, спос. к обм.), 12,49 (вГС, 1H, спос. к обм.) , 8,28 (д, δ = 8,76, 1H) 8,21 (с, 1H), 7,65-7,59 0,4 H ₂ O (M, 3H), 7,39 (д, δ = 8,46, 2H), 2,53 (с, 3H),	C=55.09/55.01 N=3.27/3,28 δ = 10.46/10.69 C ₁₈ H ₁₂ C ₁ N ₃ O ₃ S.
70	7-хлор-2-(3-хлор- 4-метилфенил)-4- гидрокси-1,2,5,10- тетрагидропирида- зино[4,5-в]хинолин- 1,10-дион	Пример 42,	83	360-364	388 (M+1)	12,89 (вГС, 1H, спос. к С=50.91/50.73 обм.), 12,09 (вГС, 1H, спос. к обм.), 8,16 (д, δ = N=9.62/9,65 8,88 Гц, 1H), 8,06 (с, C ₁₈ H ₁₁ C ₁ 2N ₃ O ₃ . 1H), 7,66 (с, 1H), 7,47-7,43 (M, 3H), 2,37 (с, 3H)	H=3.25/3,13 δ = 9.62/9,65 O,5 H ₂ O O,4 CH ₃ SO ₃ H способу примера 41

1 2 3 4 5 6 7

71 7-хлор-3-(3-хлор-4-метилфенил)-1-гидрокси-3,4,5,-10-тетрагидропиридацино[4,5-в]-хинолин-4,10-диона
Пример 41 6 разл. 388 (M+1) 12.48 (вrc, 1H, спос. к обм.) , 8,32 (δ , J = 8,61, 1H), 8,25 (δ , J = 1,77, 1H), 7,80 (δ , J = 2,04 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,49 (δ , J = 8,34, 1H), 2,41 (c, 3H)

72 7-хлор-2-(2,3-диметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридацино[4,5-в]хинолин-1,10-диона
Пример 42, 371 335-336 368 (M+1) 8,15 (δ , J = 8,67, 1H), 8,09 (δ , J = 1,93, 1H), 7,44 (дд, J = 2,08, 86,1, 1H), 7,17-7,07 (m, 3H), 2,27 (c, 3H), 1,95 (c, 3H)
использующий фильтрат, полученный фильтрацией 3-арил изомера по способу примера 41

¹ Это соединение очищено использованием фильтроматографии на силикагеле с применением 15% метанола в метиленхлориде в качестве элюента.

	1	2	3	4	5	6	7
73	7-хлор-2-(4-этилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-в]-хинолин-1,10-дион	Пример 42, используя фильтрат полученный фильтрацией 3-арил изомера по способу примера 41	65	319-320	369	12,76 (вгс, 1Н, спос.к (M+1) обм.), 12,02 (вгс, 1Н, спос. к обм.), 8,16 (д, J= 8, 67, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,46-7,42 (м, 3Н), 7,30 (д, J= 8, 34, 2Н), 2,69-2,62 (м, 2Н), 1,24-1,19 (м, 3Н)	C=58.79/58.60 N=3.94/4.24 N=10.81/10.79 C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ ·1,2 H ₂ O
74	7-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино[4,5-в]-хинолин-1,10-дион	Пример 42, используя фильтрат, полученный фильтрацией 3-арил изомера полученный по способу примера 41	45 ²	361-363	372	12,80 (вгс, 1Н, спос.к (M+1) обм.), 12,05 (вгс, 1Н, спос. к обм.), 8,16 (д, J= 8, 67, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,46 (д, J= 8, 58, 1Н), 7,38-7,34 (м, 1Н), 7,23 (дд, J= 2, 42, 9,58, 1Н), 7,17-7,11 (м, 1Н), 2,12 (с, 3Н)	C=57.78/58.16 N=2,82/2.98 N=11,32/11.30 C ₁₈ H ₁₁ ClN ₃ O ₃ F

2 а) Циклизация соответствующего ацил гидразида выполняется как в примере 41, за исключением удвоенной концентрации ацил гидразида.

1 2 3 4 5 6 7

- в) Это соединение очищено испарением препаративной ВДЖХ следующим способом:
 приблизительно 1 г сырой N-2 и N-3 арил изомерной смеси, полученной циклизацией
 соответствующего ацил гидразида по способу приведенному в примере 4.1,
 растворяют в 1M водной гидроокиси холина (4 мл) и полученный раствор разбавляют метанолом
 (4 мл). Этот раствор впрыскивают (10 мл инъекционная петля) в *Dynapak C # 60A*
 колонку (41,4 мм x 25 см) с предохранительной колонкой (41,4 мм x 5 см). Скорость
 тока 50 мл/мин и исходная подвижная фаза - 40% метанол/буфер
 (буфер представляет собой 0,1% трифторуксусную кислоту доведенную до рН 3 триэтиламином).
- Использованы градиенты 40-60% метанол/буфер за 25 мин и 60-100% за следующие
 10 мин с последующим током (15 мин) метанола (100%). Скорость потока увеличивалась до
 70 мл/мин во время промывки метанолом. Определение производили при 230 нм и заданный
 продукт вымывался за 5-10 минут *в один* . большой пик . фракцию, содержащую заданный
 продукт разбавляли для получения суспензии соляной кислотой (1 н) до рН 1. Этую суспензию
 концентрировали на роторном испарителе, удаляя метанол, и полученную суспензию фильтровали, и выделенный
 твердый продукт промывали водой, сушили на воздухе с получением желаемого 2-арилизомера.
³ Это соединение очищали методом препаративной ВДЖХ в соответствии со способом по ссылке 2В).
- ⁴ а) Циклизацию соответствующего ацилгидразида осуществляют в соответствии с методикой Примера 4.1, за исключением
 повторной стадии концентрации ацилгидразида.
- в) Это соединение очищали методом препаративной ВДЖХ в соответствии со способом по ссылке 2В).

1 2 3 4 5 6 7

75 7-хлор-2-(3,5-диметоксифенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридиназино[4,5-*b*]-хинолин-1,10-дион пример 42, 113 299-300 400 (M+1) 12,77 (вгс, 1H, спос. к обм.) , 8,16 (д,*J*= 8.67 H=3, 86/3.95 1H), 8,05 (д,*J*= 1,86 N = 9.97/9.93 1H), 7,46 (дд,*J*= 1,97, C₁₉H₁₄C1N₃O₅. 8,66, 1H), 6,73 (д,*J*= 2,19 2H), 6,51 (м,1H), 3,76 (с,6H) способу примера 41

76 7-хлор-4-гидрокси-2-(2-изопропил-фенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридиназино[4,5-*b*]-хинолин-1,10-дион пример 42, 344 345-346 382 (M+1) 12,74 (вгс, 1H, спос.к С=62.57/62.62 12,03 (вгс, обм.) , 12,03 (вгс, спос. к обм.), 8,16 H=4.33/4.26 (д,*J*= 8,67, 1H), N=11.05/10,95 8,07 (д,*J*= 1,59 1H) C₂₀H₁₆C1N₃O₃. 7,47-7,39 (м,3H) 0.10 H₂O способу примера 41

1 2 3 4 5 6 7

80 7-хлор-4-гидрокси-
2-(4-иодфенил)-
1,2,5,10-тетра-
гидропиридино-
[4,5-*b*]хинолин-
1,10-дион
Пример 42, 40 >250 466 7,38 (дд, $J=8,6$ 1,9
(M+1) Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,6$ Гц,
8,6 Гц, 2H), 7,70 (д, $J=8,5$ Гц, 2H),
8,14 (д, $J=8,8$ Гц,
2H)

3-арил изо-
мера по
способу
примера 41

81 7-хлор-2-(4-бром-
2-метоксифенил)-4-
гидрокси-1,2,5,
10-тетрагидропири-
дино[4,5-*b*]хино-
лин-1,10-дион
Пример 42, 74 >260 450 3,77 (с, 3H), 7,23
(M+1) (м, 2H), 7,38 (д, $J=1,6$ Гц,
1,6 Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,7$, 1,6 Гц,
1H), 8,05 (с, 1H),
8,13 (д, $J=8,7$ Гц,
1H), 12,03 (вс, 1H),
12,77 (вс, 1H).
C₁₇H₉ClIN₃O₃.
1,0 HCl
C=40.58/40.67
H=2.01/2.01
N=8.09/8.37

C₁₈H₁₁ClBrN₃O₄.
0.6 CH₃SO₃H
C=44.04/44.12
H=2.48/2.67
N=8.47/8.30

Таблица 2. Для получения перечисленных соединений в следующих далее примерах в основном использована методика примера 35, с применением подходящих соотствующих исходных соединений (приведены выходы на ацил гидразид)

№	При- мер	Название	Выход (оer)	Т.пл. (oC)	MC (Cl)	IMP (ДМСО-d6)	Анализ	
							рассчитано/найдено	
1	2		3	4	5	6	7	
85	7-хлор-2-(2-фтор-фенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино-[4',5-в]-хинолин-1,10-дион	13	>250	358 (M+1)	7,26-7,64 (м, 5H) , 8,07 (с, 1H) , 8,16 (п, J=8,6 Гц, 1H) , 12.09 (вГС, 1H) , 12,93 (вГС, 1H)	для C17H9N3O3FC1 . O.45 H2O C=55.81/55.84 H=2,73/2.38 N=11,49/11,23		
86	7-хлор-2-(3,5-ди-трифторметилфенил)-4-гидрокси-1,2,5,10-тетрагидропиридазино-[4',5-в]-хинолин-1,10-дион	12	>250	476 (M+H)	7,48 (пд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H) , 8,02-8,13 (м, 2H) , 8,18 (п, J=8,6 Гц, 1H) , 8,40 (м, 2H) , 12,20 (вГС, 1H) , 13,13 (вГС, 1H)	для C19H8N3O3F6Cl C=47,25/47.35 (H=1,84/1.83		

		1	2	3	4	5	6	7		
87	7-хлор-2-(2,4-ди- фторфенил)-4-гид- рокси-1,2,5,10- тетрагидропири- дазино[4,5-в]- хинолин-1,10-дион	32	>250	376 (M+H)	7,20-7,30 (m,1H), 7,45-7,56 (m,2H), 7,58-7,70 (m,1H), 8,07 (c,1H), 8,16 (d,J= 8,7 Гц, 1H)	для C ₁₇ H ₈ N ₃ O ₃ F ₂ C ₁ . O, 50 H ₂ O C=53,07/53.08 H=2.36/2.37 N=10.92/10.72				
88	7-хлор-2-(2,5-ди- фторфенил)-4-гид- рокси-1,2,5,10- тетрагидропири- дазино[4,5-в]- хинолин-1,10-дион	13	>250	376 (M+H)	7,31-7,56 (m,4H), 8,06 (c,1H), 8,16 (d,J= 8,7 Гц, 1H), 12.12 (brс,1H), 13.00 (brс,1H)	для C ₁₇ H ₈ N ₃ O ₃ F ₂ C ₁ . C=54.35/54.14 H=2.15/2.34. N=11.18/11.19				
89	7-хлор-4-гидрокси- 2-(4-нитрофенил)- 1,2,5,10-тетра- гидропиридино- [4,5-в]хинолин- 1,10-дион	25	>250	385 (M+H)	7,48 (dп,J= 8.6, 1,7 для C ₁₇ H ₉ N ₃ O ₃ F ₂ C ₁ . Гн,1H), 7,95-8,00 O,085 CH ₃ SO ₃ H (m,2H), 8,06 (d, J=1,8 Гц,1H), 8,17 (d,J= 8,7 Гц, 1H), 8,32-8,41 (m,2H), 12.16 (brс,1H), 13.15 (brс,1H)					

	1	2	3	4	5	6	7
90	7-хлор-1-гидрокси-3-(4-трифторметилфенил)-3,4,5,10-тетрагидропиридаэзино[4,5- <i>b</i>]хинолин-4,10-дион	12	>250	408 (M+H)	7.64 (дд, δ = 8,8, 2.0 для C ₁₈ H ₉ N ₃ O ₃ F ₃ C1. Гц, 1H), 7,91-8,04 O, 3O H ₂ O (м, 4H), 8,24 (д, δ , J = 1,9 Гц, 1H), 8,32 H=2.34/2.36, (д, δ , J = 8,8 Гц, 1H), N=10.17/9.91 12.61 (вrgc, 1H), 13.45 (вrgc, 1H)	(м, 4H) = C=52.33/52.39.	для C ₁₈ H ₉ N ₃ O ₃ F ₃ C1.
91	7-хлор-4-гидрокси-2-(4-трифторметилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэзино[4,5- <i>b</i>]хинолин-1,10-дион	49	>250	408 (M+H)	7,48 (дд, δ = 8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,86 O, 35 H ₂ O (с, 4H), 8,07 (д, δ , J = 2,0 Гц, 1H), 8,17 H=2.36/2.01 (д, δ , J = 2,0 Гц, 1H), N=10.15/9.82 12.09 (вrgc, 1H), 13.04 (вrgc, 1H)	(д, δ , J = C=52.22/52.19	для C ₁₈ H ₉ N ₃ O ₃ F ₃ C1.
92	7-хлор-4-гидрокси-2-(3-нитрофенил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаэзино[4,5- <i>b</i>]хинолин-1,10-дион	15	>250	385 (M+H)	7,46 (дд, δ = 8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,70-7,79 (м, 1H), 8,05 (д, δ , J = 1,6 Гц, 1H), 8,07-8,25 (м, 3H), 8,49 (с, 1H), 12.15 (вrgc, 1H), 13.07 (вrgc, 1H)	0,40 H ₂ O O, 3O CH ₃ \$O ₃ H (д, δ , J = C=49.38/49.54 H=2.63/2.35 N=13.31/12.98	для C ₁₈ H ₉ N ₃ O ₃ F ₃ C1.

1 2 3 4 5 6 7

93 7-хлор-1-гидрокси-3-(4-сульфонилметил-фенил)-3,4,5,10-тетрагидропирида-зино[4,5-*J*]хинолин-4,10-дион
 >250 418 (M+H) 3,31 (c, 3H), 7,64 (дд, *J*=8,8, 1,9 O, 25 H₂O
 Гц, 1H), 8,01-8,11 C=51.19/51.20 (m, 4H), 8,24 (d, H=2.98/2,75 *J*=1,7 Гц, 1H), N=9.95/10.01 8,31 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 12.61 (вrgc, 1H), 13.47 (вrgc, 1H)

94 7-хлор-4-гидрокси-2-(4-сульфонилметилфенил)-1,2,5,10-тетрагидропириазино[4,5-*J*]хинолин-1,10-дион
 >250 418 (M+H) 3,28 (c, 3H), 7,47 (дд, *J*=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,90-7,93 (m, 2H), 8,01-8,06 (m, 3H), 8,17 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 13.07 (вrgc, 1H)

Таблица 3. Следующие примеры в основном выполнены по примеру 82, использованием соответствующих подходящих исходных соединений для получения перечисленных соединений. (Приведен общий выход в расчете на 3-карбометокси-2-пирролидинокарбамид-7-хлор-4-гидрокси хинолин).

При- мер	Название	Выход	Т.пл. MC (C1) (°C)	ЯМР (ДМСО- σ_6)	Анализ рассчитано/найдено	
1	2	3	4	5	6	
95	7-хлор-4-гидрокси- 2-(пентафторбен- зил)-1,2,5,10- тетрагидропири- дино[4,5- \bar{J}]- хинолин-1,10-дион	54%	>300	444 (M+H) (дд, J = 8,6 1,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,6 Гц, 1H)	5,2 (с,2H), 7,43 (дд, J = 8,6 1,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,6 Гц, 1H)	для C ₁₈ H ₇ N ₃ O ₃ F ₅ C ₁ C=48.72/48.40 N=51.59/1.82, N=9,47/9.28
96	7-хлор-2-(2-циано- бензил)-4-гидрокси- 1,2,5,10-тетрагид- ропиридацино[4,5- в]хинолин-1,10-дион	61	>250	379 (M+H) (дд, J = 7,7 1,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8,7 Гц,	5,27 (с,2H), 7,36- 7,52 (м,3H), 7,62 7,70 (м,1H), 7,87 (дд, J = 7,7 1,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8,7 Гц,	для C ₁₉ H ₁₁ N ₄ O ₃ C ₁ . O.3ОН ₂ C=59.40/59.44 N=3.04/3.10 N=14.58/14.36

1	2	3	4	5	6	7		
99	7-хлор-4-гидрокси- 2-(3-фенилпропил)- 1,2,5,10-тетра- гидропиридазино- [4,5-в]хинолин- 1,10-дион	57	>250	382 (M+H)	1,92-2,06 (m,2H), 2,58-2,68 (m,2H), 3,88-3,98 (m,2H), 7,12-7,32 (m,5H), 7,41 ($\delta, J = 8, 2$ Гц, 1H), 8,01 (c,1H), 8,13 ($\delta, J = 8, 5$ Гц, 1H), 11,87 (вrgc, 1H), 12,53 (вrgc,1H)	для C ₂₀ H ₁₆ N ₃ O ₃ C1 C=62.91/62.75 H=4.22/4.38 N=11.00/10.92		
100	7-хлор-4-гидрокси- 2-(4-метилензил)- 1,2,5,10-тетра- гидропиридазино- [4,5-в]хинолин- 1,10-дион	72	>250	368 (M+H)	2,27 (c,3H), 5,05 (c,2H), 7,08-7,22 (m,4H), 7,43 ($\delta, J = 8, 7$ Гц, 1H), 8,02 (c,1H), 8,14 ($\delta, J = 8, 6$ Гц, 1H), 11,92 (вrgc, 1H), 12,62 (вrgc,1H)	для C ₁₉ H ₁₄ N ₃ O ₃ C1 C=62.05/61.86 H=3.84/4.00 N=11.42/11.34		

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

- 101 7-хлор-4-гидрокси-
2-(4-трифторметил-
бензил)-1,2,5,10-
тетрагидропирида-
зино[4,5-*b*]хино-
лин-1,10-дион
60 >250 422 (M+H) 5,19 (c, 2H), 7,40-
7,56 (m, 3H), 7,70
($\pi,\gamma=8$, 1 Гц, 2H),
8,03 (c, 1H), 8,14
($\pi,\gamma=8$, 6 Гц, 1H),
11,96 (vrc, 1H),
12,71 (vrc, 1H)
для C₁₉H₁₁N₄O₃F₃C1
C=54.11/54.01
H=2.63/2.82
N=9.96/9.62
- 102 7-хлор-2-(4-циано-
бензил)-4-гидрокси-
1,2,5,10-тетрагид-
ропириазино[4,5-*b*]-
хинолин-1,10-дион
43 >250 379 (M+H) 5,18 (c, 2H), 7,40-
7,50- (m, 3H),
7,80 ($\pi,\gamma=8$, 2 Гц,
2H), 8,03 (c, 1H),
8,14 ($\pi,\gamma=8$, 7 Гц,
1H), 11,96 (vrc, 1H),
12,72 (vrc, 1H),
для C₁₉H₁₁N₄O₃C1.
O, 23 H₂O
C=59.60/59.57
H=3.02/3.10
N=14.63/14.85

R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2

R U ~ 1 6 8 5 1 1 C 2

1	2	3	4	5	6	7
103	7-хлор-2-(2-фтор- бензил)-4-гидрокси- 1,2,5,10-тетра- гидропиридиназино- (4,5-в)хинолин- 1,10-дион	59	>250	372 (M+H)	5,16 (C, 2H), 7,12- 7,40 (M, 4H), 7,43 (дд, J=8, 6, 1, 3 Гц, 1H), 8,03 (C, 1H), 8,15 (п, J=8, 6 Гц, 1H), 11,94 (вrc, 1H), 12,56 (вrc, 1H)	для C ₁₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ FC1. O, 50 H ₂ O C=56, 78/56·84 H=3·18/3, 13 N=11·03/10·98

Таблица 4. Следующие примеры в основном выполнены по примеру 111, использованием соответствующих подходящих исходных соединений для получения перечисленных соединений

При- мер №	Название	Выход	Т.пл. МС (C1) (°C)	ЯМР (ДМСО-d ₆)	Анализ расчитано/найдено
116	7-хлор-4-гидрокси- -2-(сукцинимид- 1-илэтил)-1,2,5, 10-тетрагидро- пириазино- [4,5-в]хинолин- 1,10-дион	77%	359- 389 (M+1) 363ρазн.	2,57 (C, 4H), 3,30 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,6 Гц), 8,02 (C, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,7 Гц 11,91 (вгс, 1H), 12,61 (вгс, 1H)	C=51,80/51,91, H=3,48/3,56 N=14,21/14,08 C ₁₇ H ₁₃ N ₄ O ₅ C ₁ . O,3 H ₂ O
117	7-хлор-4-гидрокси- 2-(4,4-диметил- 2,5-диоксоокса- золидин-1-ил- этил)-1,2,5,10- тетрагидропири- дино[4,5-в]- хинолин-1,10-дион	67%	350- 419 (M+1) 351ρазн.	1,42 (C, 6H), 3,76 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 7,43 (m, 2H, J = 8,7 Гц), 8,02 (C, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 11,9 (вгс, 1H), 12,7 (вгс, 1H)	C=51,18/51,23, H=3,67/3,80 N=13,26/13,04 C ₁₈ H ₁₅ N ₄ O ₆ C ₁ . O,2 H ₂ O

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

117 7-хлор-4-гидрокси-
-2-(5-метил-5-
фенил-2,4-диоксо-
имидазо-3-ил-этил)-
1,2,5,10-тетра-
гидропиридиназино-
{4,5-в}хинолин-
1,10-диона
54% 165- 480 (M+1)
170 (M,2H), 4,13 (M,
2H), 7,37 (M,5H),
7,44 (дд,1H,J=8,7
Гц, J2=1,95Гц),
8,02 (д,1H,J=2,0
Гц), 8,15 (д,1H,
J=8,7 Гц), 8,84
(с,1H), 11,9 (вrc,
1H), 12,64 (вrc,
1H)

118 7-хлор-4-гидрокси-
2-(1-метил-2,4-
диоксимидазо-3-
ил-этил)-1,2,5
10-тетрагидропи-
ридиназино{4,5-в}-
хинолин-1,10-диона
97% >250 404 (M+1)
2,78 (c,3H), 3,69
(т,2H,J=5,6 Гц),
3,89 (c,2H), 4,03
(т,2H,J=5,6 Гц),
7,44 (дд, J1=8,7Гц,
J2=2,0Гц), 8,02
(д,1H,J=2,0Гц),
8,13 (д,1H,J=8,7Гц),
11,9 (вrc,1H),
12,61 (вrc,1H)

1 2 3 4 5 6 7

119 7-хлор-4-гидрокси-
2-(5,5-диметил-
2,4-диоксоимидазо-
-3-илэтил)-1,2,5,
10-тетрагидропи-
риазино[4,5-в]--
хинолин-1,10-дион
>250 418 (M+1)
(M, 2H) , 4,11 (M, 2H)
7,43 (д, 1H, J=8, 6Гц) H=3.98/4.05
8,02 (с, 1H) , 8,13 N =16.48/16.14
(д, 1H, J=8, 6Гц) ,
11,94 (вгс, 1H) ,
12,71 (вгс, 1H)

120 7-хлор-4-гидрокси-
2-(имидазо-3-
илэтил) тетрагидро-
пиридазино[4,5-в]
хинолин-1,10-дион
>250 358 (M+1)
(M, 2H) , 7,41 (д,
1H, J=7, 1Гц) , 7,52
(с, 1H) , 7,75 (с, 1H) ,
7,93 (с, 1H) , 8,06 (д,
1H, J=8, 7Гц) , 9,18
(с, 1H) , 3,35 (вгс)
4,3 (M, 2H) , 4,60
(M, 2H) , 7,41 (д,
1H, J=7, 1Гц) , 7,52
(с, 1H) , 7,75 (с, 1H) ,
7,93 (с, 1H) , 8,06 (д,
1H, J=8, 7Гц) , 9,18
1.0 H₂O + 0.5NaCl
C=44,72/44.95
H=3.52/3.41
N=16.29/16.24
C₁₈H₁₆N₅O₃Cl .

1 2 3 4 5 6 7

121 7-хлор-4-гидрокси-
2-(5,5-дифенил-
2,4-диоксоимидазо-
3-илетил)-1,2,5,
10-тетрагидропири-
дазино[4,5-в]хино-
лин-1,10-дион
64₈ 272- 542 (M+1)
276 (M,2H), 7,23 (M,
1OH), 7,44 (π ,1H,
 $J=8$,7Гц), 8,03
(C,1H), 8,17 (π ,
1H, $J=8$,7Гц),
9,54 (C,1H),
11,89 (C,1H),
12,63 (C,1H)

122 7-хлор-4-гидрокси-
2-(2,5-диоксотиа-
золидин-1-илэтил)-
1,2,5,10-тетра-
гидропиридацино-
[4,5-в]хинолин
1,10-дион
77₈ 232- 407 (M+1)
326_{Разд.} (M,2H), 4,12 (C,
2H), 7,44 (ДД,1H,
 $J1=8$,6Гц, $J2=1$,9
Гц), * 8,14 (π ,1H,
 $J=8$,7Гц), 11,9
(BRC,1H), 12,7
(BRC,1H), *₄02(q,
1H, $J=1,9$ Гц).

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

123 7-хлор-4-гидрокси-
2-(1,3-диоксопири-
дино[2,3-с]пирролидин-2-ил-
этил)-1,2,5,10-
тетрагидропирида-
зино[4,5-в]хинолин
1,10-диона

61% 311- 438 (M+1)
314 3,94 (τ , 2H, J =5, 4Гц), C=52.70/52.75
4,14 (τ , 2H, J =5, 4Гц) H=3.10/2.82
7,42 (дд, 1H, J =8, 7 N=15.36/15.43
Гц, J =2=1, 7Гц), C₂₀H₁₂C₁₁N₅O₅•
7,87 (дд, 1H, J =4, 8 1.0H₂O
Гц, 2=1, 1Гц),
7,99 (q, 1H, J =1, 9Гц)
8,11 (д, 2H, J =8, 7Гц),
9,10 (м, 2H),
11,89 (вrc, 1H),
12,53 (вrc, 1H)

124 7-хлор-4-гидрокси-
2-(o-бензойный
сульфимид-2-ил-
этил)-1,2,5,10-
тетрагидропирида-
зино[4,5-в]хинолин
1,10-диона

59% 7250 473 (M+1)
4,04 (τ , 2H, J =5, 46Гц) C=48.94/49.27
4,27 (τ , 2H, J =5, 43Гц) H=3.08/3.48
7,18 (дд, 1H, J =8, 7 =11.41/11.09
Гц, J =2=1, 56Гц), C₂₀H₁₃N₄O₆S₁C₁₁•
8,03 (м, 2H), 8,12 1,0H₂O
(дд, 2H, J =6, 7Гц,
 J =2=1, 2Гц), 8,24
(дд, 1H, J =6, 7Гц,
 J =2=1, 53Гц), 11,90
(вrc, 1H), 12,59 (вrc, 1H)

1 2 3 4 5 6 7

125 7-хлор-4-гидрокси-
2-(5,5-тексаметилен-
2,5-диоксооксазоли-
дин-1-илэтил)-1,2,
5,10-тетрагидропи-
риазино[4,5-b]7-
холин-1,10-диона
125 7-хлор-4-гидрокси-
2-(5,5-тексаметилен-
2,5-диоксооксазоли-
дин-1-илэтил)-1,2,
5,10-тетрагидропи-
риазино[4,5-b]7-
холин-1,10-диона

80% > 250 459 (M+1) 1,45 (m, 1OH),
3,76 (m, 2H),
4,12 (m, 2H),
7,44 (d, 1H, J=8, 6Гц),
8,02 (s, 1H),
8,15 (d, 1H, J=8, 6Гц),
11,95 (vrc, 1H),
12,70 (vrc, 1H)
1.OH₂O

C=52, 89/52.81
H=4.44/4, 20
N=11.75/11.51
C₂₁H₁₉N₄O₆Cl⁺
O, 2H₂O

126 7-хлор-4-гидрокси-
2-(бензо[e][1,3] оксазинил-2,4-
дионэтил)-1,2,5,
10-тетрагидропири-
азино[4,5-b]хино-
лин-1,10-диона
928 > 250 453 (M+1) 4,23 (m, 4H)
7,41 (m, 3H), 7,78
(m, 1H), 7,85 (m, 1H)
7,99 (m, 1H), 8,10
(d, 1H, J=8, 7Гц),
11,90 (vrc, 1H)
12,6 (vrc, 1H)
C=55, 24/55/26
H=3.16/2, 96
N=12.22/12.28
C₂₁H₁₃ClN₄O₆
O, 2H₂O

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

- 127 7-хлор-4-гидрокси-
2-(1,2,4-триазол-2-
илэтил)-1,2,5,10-
тетрагидропиридацино
[4,5-в]хинолин-
1,10-дизон
- 70%
- >250
- 359 (M+1)
- 4,23 (τ , 2H, δ =5, 65Гц), C=49.31/49.58
4,54 (τ , 2H, δ =5, 66Гц) H=3.12/3.35
7,40 (дд, 1H, δ 1=8,7, δ 2=1,9Гц), δ =22.40/22.38
 Γ_{C} , δ 2=1,9Гц), 7,93
(c, 1H), 7,98 (д, 1H C15H11C1H6O3)
 δ =1,9Гц), 8,09 (д, 1H 0,2Hac1
 δ =8,7Гц), 8,48 (c, 1H)
11,9 (вrgc, 1H),
12,6 (вrgc, 1H)
- 4,32 (м, 2H), 4,77
(м, 2H), 7,45 (м,
1H), 7,75 (c, 1H),
8,01 (м, 1H), 8,13
(м, 2H), 11,9 (вrgc,
1H), 12,6 (вrgc, 1H)
- C=48.80/48.82
H=3.57/3.33
 δ =20.69/20.42
C15H11C1H6O3.
O, 7H₂O

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

129 7-хлор-4-гидрокси-
2-(1,2,3,4-тетразол-1:1
1-илэтил)-1,2,5,10-
тетрагидропиридаэино до 2
/[4,5-в]хинолин-
1,10-дион смесь изоме-
ров
7-хлор-4-гидрокси-
2-(1,2,3,4-тетразол-
-2-илэтил)-1,2,5,10-
тетрагидрониридаэино
[4,5-в]хинолин-1,10-дион.

130 7-хлор-4-гидрокси-
2-(5-фенил-2,5-
дискооксазоли-
дин-1-илэтил)-1,2,
5,10-тетрагидро-
пиридаэино/[4,5-в]
хинолин-1,10-дион

4,32 (τ , 1,54H, J =5,57 C=46.74/46.70
Гц), 4,39 (τ , 1,5H H=2.86/3.16
 J =5,55Гц), 4,87 N =27.26/26.09
(τ , 1,5H, J =5,3Гц), C₁₄H₁₀O₁N₇O₃
5,08 (τ , 1,5H, J =
5,60Гц), 9,47 (c, 0,5H),
7,45 (m, 1H), 8,01
(m, 1H), 8,94 (c,
0,5H), $\sqrt{11}, 92$ (вrc,
1H), 12,59 (вrc,
0,5H), 12,63 (вrc, O, 5H)

3,80 (m, 1,5H),
3,92 (m, 1,5H),
4,00 (m, 1,5H),
4,38 (m, 1,5H),
7,40 (m, 6H), 8,00
O, 2H₂O
(c, 1H), 8,18 (n, 1H,
 J =8,6Гц), 11,95
(вrc, 1H), 12,75
(вrc, 1H)

C=55.12/54.91
H =3.50/3.48
 N =11.65/11.64
C₂₂H₁₅ClN₄O₆.

Таблица 5. Следующие примеры в основном выполнены по примеру 112,
использованием соответствующих подходящих исходных соединений
для получения перечисленных соединений

При- мер	Название	Выход	Т.пп.	МС(С1)	ΔMP (ДМСО- d_6) (°C)	Анализ рассчитано/ найдено
112	7-хлор-4-гидрокси- 2-(метил-2-гидрокси- пропионамидоэтил)- 1,2,5,10-тетра- гидропиридаэзино /4,5-в7хинолин- 1,10-дион	84%	300-	392 (M+1) 303	1,18 (с, 3H), 1,38 (с, 3H) 3,4 (м, 2H), 3,95 (м, 2H), 7,26 (м, О, 5H), 7,42 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,83 (м, 0,5H), 8,01 (с, 1H), 8,13 (q, 1H, $J=8,6$ Гц), 11,9 (вгс, 1H), 12,6 (вгс, 1H)	C=50.48/50.58 H=4.24/4.25 N=13.85/13.84 $C_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl} \cdot$ O, 2 aC1
131	7-хлор-4-гидрокси- 2-(1-гидроксицик- логексилкарбокса- мидоэтил)-1,2,5,- 10-тетрагидропири-	81%	>250	433 (M+1)	1,50 (м, 1OH), 3,43 (m, 2H) 3,98 (м, 2H), 7,43 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,88 (дт, 1H, $J=5,8$ Гц), 8,01 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 1.0H ₂ O	C=53.28/53.17 H=5.14/5.00 $N=12.43/12.08$ $C_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4 \cdot$ 1.OH ₂ O

1	2	3	4	5	6	7
<hr/>						
дазино[4,5-в]хинолин-						11,9 (вгс, 1Н), 12,6 (вгс, 1Н)
1,10-дион						
132	7-хлор-4-гидрокси-2-(2-гидроксибензамидоэтил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаизо[4,5-в]хинолин-1,10-дион	84%	>250	427 (M+1)	3,71 (m, 2E), 4,11 (m, 2H) 6,88 (m, 2H), 7,39 (m, 2H) 7,86 (d, 1H, J=8, OГц), 7,94 (d, 1H, J=1, 5Гц) 8,04 (d, 1H, J=8, 7Гц), 8,09 (dt, 1H, J=5, 6Гц)	C=6 H=11 N=1 C2 O,
133	7-хлор-4-гидрокси-2-(2-гидрокси-2,2-дифенилацетамидоэтил)-1,2,5,10-тетрагидропиридаизо[4,5-в]хинолин-1,10-дион	66%	>250	517 (M+1)	3,50 (m, 2H), 4,04 (т, 2H, J=6, OГц), 7,22 (m, 6H), 7,36 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 8,05 (d, 1H, J=1, 42Гц), 8,15 (d, 1H, J=8, 6Гц), 8,26 (dt, 1H), 11,90 (вгс, 1Н), 12,68 (вгс, 1Н)	C=6 H=11 N=1 C2

R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2

1 2 3 4 5 6 7

134 7-хлор-4-гидрокси- 768 >250 407 (M+1) 0,70 (т, 3H, J=7, 35Гц),
2-(2-метил-2-гид- роксигутирамидо- 1,17 (м, 3H), 1,38 (м, 1H),
этил)-1,2,5,10- 1,56 (м, 1H), 3,46 (м, 2H),
тетрагидропирида- 3,98 (м, 2H), 7,42 (д, 1H,
зино/4,5-в/хинолин- J=7, 95Гц), 7,82 (дт, 1H,
1,10-дион 2,5,6Гц), 8,00 (д, 1H,
J=8, 6Гц), 11,87 (вГС,
1H), 12,57 (вГС, 1H)

Таблица 6. Следующие примеры в основном выполнены по примеру 11.3, использованием соответствующих подходящих исходных соединений для получения перечисленных соединений

При- мер №	Наименование	Выход Т.пл.	МС(С1)	δ_{NMR} (ДМСО-d ₆) ($^{\circ}$ С)	Анализ рассчитано/ найдено
113	7-хлор-4-гидрокси- 2-(2-метилтиоэтил)- 1,2,5,10-тетрагид- ропиридацино[4,5- б]хинолин-1,10-дион	85%	282 -284	338 (M+1) 2,11 (с, 3H), 2,79 (τ , 2H, $J=7, 1$ Гц), 4,08 (τ , 2H, $J=7, 1$ Гц), 7,42 (д, 1H, $J=7, 8$ Гц), 8,01 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, $J=8, 6$ Гц), 11,91 (вгс, 1H), 12,64 (вгс, 1H)	C=49.78/49.73 Н=3.58/3.73 $N=12.44/12.30$ $C_{14}H_{12}ClN_3O_3S_1$
135	7-хлор-4-гидрокси- 2-(2-этилтиоэтил)- 1,2,5,10-тетрагидро- пиридацино[4,5- б]хинолин-1,10-дион	53%	264- 266	352 (M+1) 1,20 (τ , 3H, $J=7, 35$ Гц), 2,56 (д, 2H, $J=7, 58$ Гц), 2,82 (τ , 2H, $J=7, 26$ Гц), 4,06 (τ , 2H, $J=7, 31$ Гц), 7,43 (дд, 1H, $J1=8, 64$ Гц, $J2=1, 95$ Гц), 8,02 (д, 1H, $J=1, 98$ Гц), 8,13 (д, 1H, $J=8, 61$ Гц), 11,9 (вгс, 1H), 12,6 (вгс, 1H)	C=51.07/51.21 Н=4.04/4.01 $N=11.99/11.94$ $C_{15}H_{14}ClN_3O_3S$

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

136	7-хлор-4-гидрокси- 2-(2-н-бутилтиоэтил)- 1,2,5,10-тетрагидро- пиридазинο[4,5-в] хинолин-1,10-дион	75%	248- 250	380 (M+1)	0,88 (м,3H), 1,36 (м,2H), 2,52 (м,2H), 2,80 (т,2H, δ =7,2Гц), 4,06 (т,2H, δ =7,2Гц), 7,42 (м,1H), 8,02 (с,1H), 8,13 (д, 1H, δ =8,6Гц), 11,92 (вrc,1H), 12,63 (вrc,1H)	C=53.45/53.43 H=4.78/4.95 N =11.06/11.21 <chem>C17H18ClN3O3S</chem>
137	7-хлор-4-гидрокси- 2-(2-н-пропилтиоэтил) 1,2,5,10-тетрагидро- пиридазинο[4,5-в] хинолин-1,10-дион	78%	265- 268	366 (M+1)	0,94 (т,3H, δ =7,3Гц), 1,55 (сx,2H, δ =7,3Гц), 2,53 (м,2H), 2,80 (т,2H, δ =7,3Гц), 4,05 (т,2H, δ =7,3Гц), 7,42 (дд,1H, δ =8,6Гц, δ 2=1,8Гц), 8,02 (д,1H, δ =1,9Гц), 8,13 (д,1H, δ =8,7Гц), 11,9 (вrc,1H)	C=52.21/52.53 H=4.53/4.41 N =11.80/11.49 <chem>C16H10ClN3O4</chem> • O,2H ₂ O

Таблица 7. Следующие примеры в основном выполнены по примеру 114 с использованием соответствующих подходящих исходных соединений для получения перечисленных соединений

При- мер №	Название	Выход	Т. пл.	MC (C1) (°C)	ЯМР (ДМСО-d ₆)	Анализ рассчитано/ найдено
114	7-хлор-4-гидрокси- 2-(2-метилсульфо- нилэтил)-1,2,5,10- тетрагидропирида- зино[4,5- <u>b</u>]хинолин- 1,10-диона	75%	250	370 (M+1)	2,51 (с, 3H), 3,53 (т, 2H, J=6, 9Гц), 4,31 (м, 2H), 7,43 (дд, 1H, J1=8, 6Гц, J2=1, 2Гц), 8,02 (д, 1H, J=1, 5Гц), 8,14 (д, 1H, J=8, 6Гц), 12,5 (вfc, 2H)	C=43.36/43.33 H=3.64/3.64 N=10.84/10.57
138	7-хлор-4-гидрокси- 2-(2-этилсульфонил- этил)-1,2,5,10- тетрагидропирида- зино[4,5- <u>b</u>]- хинолин-1,10-диона	89%	270-	384 (M+1) 274	1,22 (м, 3H), 3,18 (м, 2H), 3,49 (т, 2H, J=7, 13Гц), 4,30 (т, 2H, J=7, 16Гц), 7,44 (дд, 1H, J1=8, 7Гц, J2=1, 9Гц), 8,02 (д, 1H, J=1, 9Гц), 8,13 (д, 1H, J=8, 7Гц), 11,9 (вfc, 1H), 12,7 (вfc, 1H)	C=44.84/44.71 H=4.01/4.02 N=10.46/10.44 C ₁₅ H ₁₄ Cl ₁ N ₃ O ₅ S ₁ . 1.OH ₂ O

R U 2 1 6 8 5 1 1 C 2

R U ~ 1 6 8 5 1 1 C 2

1 2 3 4 5 6 7

139 7-хлор-4-гидрокси-
2-(2-н-бутилсульфо-
нилэтил)-1,2,5,10-
тетрагидропирида-
зино[4,5-*b*]
хинолин-1,10-дион
1008 288- 412 (M+1) 0,89 (τ , 3H, δ =7,26Гц),
1,39 (m, 2H), 1,63 (m, 2H),
3,17 (m, 2H), 3,50 (τ , 2H,
 δ =6,96Гц), 4,30 (τ , 2H,
 δ =6,99Гц), 7,44 (d, 1H,
 δ =8,8Гц), 8,02 (c, 1H),
8,13 (d, 1H, δ =8,6Гц),
11,97 (врс, 1H),
12,79 (врс, 1H)
C=47,50/47.14
H=4.69/4.68
 λ =9,77/9.71
C₁₇H₁₈C₁N₃O₅S.

Таблица 8. Следующие примеры в основном выполнены по примеру 115 с использованием соответствующих подходящих исходных соединений для получения перечисленных соединений

При- мер №	Название	Выход	Т.пн.	МС (С1)	δ_{NMR} (ДМСО- d_6) ($^{\circ}\text{C}$)	Анализ рассчитано/ найдено
1	2	3	4	5	6	7
115	7-хлор-4-гидрокси- 2-(тиофен-2-илметил)- 1,2,5,10-тетрагидро- пириазино[4,5- <i>b</i>] хинолин-1,10-диона	84%	>250	360 (M+1)	5,23 (с, 2H), 6,98 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,43 (м, 2H), 8,02 (д, 1H, $J=1, 95\text{Гц}$), 8,14 (д, 1H, $J=8, 7\text{Гц}$), 11,92 (вrgс, 1H), 12,7 (вrgс, 1H)	$\text{C}=52.11/52.10$, $\text{H}=3.01/3.32$, $N=11.39/11.10$, $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}^+$, 0.5H ₂ O
140	7-хлор-4-гидрокси- 2-(фуран-2-илметил)- 1,2,5,10-тетрагидро- пириазино[4,5- <i>b</i>] хинолин-1,10-диона	51%	>250	344 (M+1)	5,09 (с, 2H), 6,36 (д, 1H, $J=3, 1\text{Гц}$), 6,42 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,59 (д, 1H, $J=1, 0\text{Гц}$), 8,02 (д, 1H, $J=1, 9\text{Гц}$), 8,14 (д, 1H, $J=8, 7\text{Гц}$), 11,9 (вrgс, 1H), 12,7 (вrgс, 1H)	$\text{C}=55.46/55.33$, $\text{H}=3.12/3.02$, $N=11.39/11.10$, $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4^+$, 0.2H ₂ O

1	2		3	4	5	6	7	
141	7-хлор-4-гидрокси- 2-(тиофен-3-илметил)- 1,2,5,10-тетрагидро- пириазино[4,5- <u>b</u>] хинолин-1,10-дион	658	>250	360(M+1)	5,08(c,1H), 7,08(d,1H, $\delta=4,86\text{ Гц}$), 7,37(c,1H), 7,34(d,1H, $\delta=8,6\text{ Гц}$), 7,50(m,1H), 8,02(c,.1H), 8,14(d,1H, $\delta=8,6\text{ Гц}$), 11,2%(vrc,1H), 12,65(vrc,1H)	C=52.88/52.91 H=2.88/3.12 N=11.56/11.35		
142	7-хлор-4-гидрокси- 2-(фуран-3-илметил)- 1,2,5,10-тетрагидро- пириазино[4,5- <u>b</u>] хинолин-1,10-дион	598	>250	344(M+1)	4,92(c,1H), 6,46(c,1H), 7,43(d,1H, $\delta=8,46\text{ Гц}$), 7,63(m,1H), 8,02(d,1H, $\delta=1,6\text{ Гц}$), 8,14(d,1H, $\delta=8,6\text{ Гц}$), 11,92(vrc,1H), 12,67(vrc,1H)	C=55.91/55.58 H=4.01/4.03 N=12.22/11.89 C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₄		

1	2	3	4	5	6	7
143	7-хлор-4-гидрокси- 2-(3-метилтиопропил)- 1,2,5,10-тетрагидро- пиридаэзино[4,5- <u>b</u>] хинолин-1,10-диона	64%	263- 265 распл.,	352 (M+1) 3, 33 (M, 1H, <i>напложение нау- ко пик водорода</i>),	1,93 (p, 2H, δ =5, 37Гц) , 3, 33 (M, 1H, <i>напложение нау- ко пик водорода</i>), 7, 41 (d, 1H, δ =8, 64Гц) , 8, 01 (c, 1H) , 8, 12 (d, 1H, δ =8, 73Гц) , 11, 88 (вrgс, 1H) , 12, 58 (вrgс, 1H)	C=51.21/50.98 Н=4.01/4.13 $N=11.94/11.89$ C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S
144	7-хлор-4-гидрокси- 2-(2-цианоэтил)- 1,2,5,10-тетрагидро- пиридаэзино[4,5- <u>b</u>] хинолин-1,10-диона	55%	>250	317 (M+1)	2,96 (т, 2H, δ =6, 4Гц) , 4,14 (т, 2H, δ =6, 42Гц) , 7,43 (пп, 1H, δ =8, 69 Гц, δ =2=1, 18Гц) , 8, 03 (d, 1H, δ =1, 68Гц) , 8, 13 (д, 1H, δ =8, 64Гц) , 11, 98 (вrgс, 1H) , 12, 81 (вrgс, 1H)	C=51.91/52.16 Н=3.05/3.03 $N=17.30/17.18$ C ₁₄ H ₉ C ₁ N ₄ O ₃ · O, 4H ₂ O